

# Entwicklung Metallorganischer Inhibitoren Für Nukleotid-Bindende Enzyme

## **Dissertation**

zur Erlangung

des Doktorgrades

der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

dem Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

**Dipl.-Chem. Manuel Carl Streib**

aus Mosbach

Marburg/Lahn 2013



Die vorliegende Dissertation entstand in der Zeit von Mai 2010 bis Oktober 2013 am Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg in der Arbeitsgruppe und unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. Eric Meggers.

Vom Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg (Hochschulkennziffer: 1180) als Dissertation am \_\_\_\_\_ angenommen.

Erstgutachter:        Herr Prof. Dr. Eric Meggers

Zweitgutachter:     Herr Prof. Dr. Gerhard Klebe

Tag der mündlichen Prüfung: 13.12.2013





*Für meine Familie*



## Danksagung

Herrn Prof. Dr. Eric Meggers danke ich für die Betreuung während der letzten vier Jahre. Er ermöglichte mir im Zuge meiner Diplom- und Doktorarbeit die Bearbeitung interessanter, neuer Projekte unter hervorragenden Arbeitsbedingungen, war immer offen für meine Ideen und unterstützte mich in schwierigen Zeiten durch Zuversicht und das mir entgegengebrachte Vertrauen.

Bei Herrn Prof. Dr. Gerhard Klebe möchte ich mich herzlich für die Übernahme des Zweitgutachtens bedanken.

Desweiteren bedanke ich mich bei den Mitarbeitern der Service-Abteilungen des Fachbereichs: Der NMR-Abteilung für die Aufnahme der Handmessungen, insbesondere bei Frau Dr. Xiulan Xie für die Messung und Diskussion der NOESY-Spektren, der Massenspektrometrie-Abteilung für die Aufnahme der hochaufgelösten Massespektren, im speziellen bei Herrn Dr. Uwe Linne, der unter anderem bei der Proteinmassen-Spektrometrie einen wertvollen Beitrag geleistet hat. Herrn Dr. Klaus Harms aus der Kristallstrukturanalyse danke ich für Messung und Strukturlösung.

Anja Ludewig, Elisabeth Martin und Kathrin Wähler gilt mein Dank für die Durchführung von MTT-Tests und Singulett-Sauerstoff-Messungen.

Großen Dank möchte ich Katja Kräling und Dr. Holger Steuber aussprechen, deren Beiträge zu dieser Arbeit mit Proteinkristallisation, Aufnahme der Daten, Strukturlösung und Strukturverfeinerung von bedeutendem Wert sind. Ohne eure Hilfe wäre dieses Projekt nie so erfolgreich verlaufen!

Allen aktuellen und früheren Mitgliedern der Arbeitsgruppe Meggers, im Speziellen Sebastian Blanck, Sandra Dieckmann, Melanie Helms, Jens Henker, Marianne Kraack, Anja Ludewig, Stefan Mollin und Kathrin Wähler danke ich für die letzten Jahre in Marburg. Ein besonderer Dank geht dabei an meine Laborkolleginnen und meinen Laborkollegen aus dem 100%-Labor (B4209), die meine Höhen und Tiefen hautnah miterlebten: Kathrin Aicher, Elisabeth Martin, Anna Pulte, Cornelia Ritter und Florian Ritterbusch. Ihr alle habt dazu beigetragen, dass ich die Zeit in Marburg in guter Erinnerung behalten werde! Angefangen beim Alltäglichen, wie dem gemeinsamen Mittagessen in der Mensa und der Kaffeepause, dem Nicht-so-alltäglichen, wie diversen Partys, Brauereibesichtigungen, Fußballspielen und Weihnachtsmarktbesuchen, bis hin zu Urlauben in Amsterdam, Palma und Egg...

Dina Hartmann, Peter Göbel, Melanie Helms, Jens Henker, Elisabeth Martin, Nathalie Nett, Rajathees Rajaratnam, Cornelia Ritter, Timo Völker und Kathrin Wähler möchte ich meinen Dank für das Korrekturlesen dieser Arbeit aussprechen.

Meinen engagierten Vertiefungs- und Bachelorstudenten, Florian Braun, Markus Lakemeyer, Heinrich Rudy, Kristin Richter und Silke von Horsten, bin ich für ihre Beiträge, die sie zu dieser Arbeit geleistet haben, zu großem Dank verpflichtet.

In organisatorischen Belangen konnte ich mich immer auf die volle Unterstützung von Ina Pinnschmidt und Katja Kräling verlassen. Vielen Dank für eure Hilfe!

Meiner Freundin Dina Hartmann danke ich sehr für die Unterstützung während meiner Diplom- und Doktorarbeit. Sie stand mir mit ihrer Zuversicht immer bei und musste sich meine Sorgen und Nöte des Öfteren anhören. Sie hat mir sehr dabei geholfen auch mal abzuschalten und den stressigen Laboralltag zu vergessen, so dass ich mein Leben außerhalb der Chemie mir ihr zusammen genießen konnte.

Weiterhin gilt meiner Familie und meinen Freunden ein großes Dankeschön. Auch ihr habt mir gezeigt, dass es ein Leben neben der Doktorarbeit gibt.

Zu guter Letzt schulde ich meinen Eltern den größten Dank! Sie ermöglichten mir das Chemiestudium durch ihre finanzielle und moralische Unterstützung. Ich konnte mich immer auf sie verlassen und dieser bedingungslose Rückhalt war für mich von unbeschreiblichem Wert.

Teilergebnisse dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

#### **Publikation**

M. Streib, K. Kräling, K. Richter, X. Xie, H. Steuber, E. Meggers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 305-309; *Angew. Chem.* **2014**, 116, 311-315.

#### **Posterpräsentationen**

M. Streib, K. Kräling, H. Steuber, E. Meggers, *New Organometallic Inhibitors for MTH1*, Frontiers in Medicinal Chemistry **2013**, München.

M. Streib, E. Meggers, *Organometallic Inhibitors for Nucleotide-Binding Proteins*, European Symposium On Medicinal Chemistry **2012**, Berlin.

M. Streib, K. Harms, E. Meggers, *Organometallic Inhibitors for Nucleotide-Binding Proteins*, GDCh-Wissenschaftsforum Chemie **2011**, Bremen.

## Summary

The synthesis of selective inhibitors represents a fundamental field of medicinal chemistry. In contrast to many other groups who prepare purely organic compounds with biological activity, MEGGERS *et al.* have been focusing on organometallic compounds as enzyme inhibitors. These compounds comprise a pharmacophore ligand, a metal center and various ligands to fulfill the remaining coordination sites. The resulting inert and rigid metal complexes show some interesting features: the pharmacophore ligand plays a major role for the inhibitor recognition, the metal center allows the design of a sophisticated architecture through its ability to act as an octahedral center overcoming the limitations of the usual tetrahedral geometry of purely organic molecules. The vast number of potential ligands around the metal center gives rise to a highly diverse library of compounds which can be tailored in a rather easy fashion. Up to now this concept has been proven successful for protein kinases and hence a series of highly potent and selective, competitive inhibitors were published by our group.

In order to prove the generality of this successful strategy, its transfer to new target enzymes was envisioned. The kinome constitutes a fraction of a larger ensemble of proteins, the so-called purinome. These enzymes share a common feature, their ability to bind purine-based nucleotides within their active sites. This thesis describes the approach to obtain competitive, organometallic inhibitors of nucleotide-binding proteins by mimicking the overall-structure of purine nucleotides. At the beginning a bidentate pharmacophore ligand, 8-(2-pyridyl)adenine was synthesized and its coordination chemistry with different metal centers was investigated. One of these metal complexes, a Ruthenium half-sandwich complex with a cyclopentadienyl and a carbonyl ligand, was chosen as nucleotide probe for further examination. It was screened against a panel of kinases and ATPases and showed a good selectivity profile.

One of the screening hits of the ATPase panel was chosen as target enzyme: MTH1 is a pyrophosphatase, which is involved in the DNA repair machinery related to oxidative damage. The purine-based Ruthenium half-sandwich complex exhibited an  $IC_{50}$  of 151  $\mu M$  against MTH1. A crystal structure of the inhibitor bound within the active site of MTH1 was obtained. A second pharmacophore scaffold was developed, 6-(2-pyridyl)quinazolin-4-amin, and with its respective Ruthenium half-sandwich complex the  $IC_{50}$  could be improved by two orders of magnitude. Therefore this quinazoline-based complex was chosen as a new lead structure. SAR investigations were performed by modifying both the cyclopentadienyl and the pharmacophore ligand separately. The affinity towards MTH1 was steadily improved and the combination of the best modifications led to a single-digit nanomolar MTH1 inhibitor with an excellent selectivity profile in an extended kinase and ATPase panel. To understand the high affinity of this inhibitor, it was co-crystallized with MTH1. The resulting co-crystal structure gave an insight of the inhibitor binding within the active site and allowed the discussion of important inhibitor-enzyme interactions.

# Inhaltsverzeichnis

1. Theoretischer Teil.....	1
1.1 Metalle in der Medizin .....	1
1.1.1 Metallkomplexe in der Diagnostik .....	1
1.1.2 Reaktive Metallkomplexe in der Therapie .....	5
1.1.3 Inerte Organometallverbindungen als Enzyminhibitoren .....	9
1.2 Nukleotid-bindende Enzyme .....	18
1.2.1 Struktur der Nukleotidbindungstaschen .....	20
1.2.2 Orientierung und Konformation der Nukleotide innerhalb der aktiven Taschen ..	24
1.2.3 Betrachtung der Nukleotid-Enzym-Wechselwirkungen.....	26
1.2.4 Kompetitive Inhibitoren für Nukleotid-bindende Enzyme.....	29
2. Aufgabenstellung.....	33
3. Eigene Arbeiten .....	36
3.1 8-(2-Pyridyl)purin-6-amin als Pharmakophorligand.....	36
3.1.1 Ligandendesign.....	36
3.1.2 Syntheseroute des 8-(2-Pyridyl)purin-6-amins .....	38
3.1.3 Koordinationschemie des 8-(2-Pyridyl)purin-6-amins .....	42
3.1.4 Untersuchungen zur Stabilität und biologischer Aktivität der Komplexe.....	49
3.1.5 Identifikation der Zielenzyme von <b>38</b> .....	54
3.2 Untersuchungen zur MTH1-Inhibition – Entdeckung der neuen Leitstruktur .....	60
3.2.1 Ruthenium-Halbsandwichkomplex <b>38</b> als Ausgangspunkt .....	60
3.2.2 Übergang zum Pyridylchinazolin-Design .....	66
3.2.3 Synthese von 6-(2-Pyridyl)chinazolin-4-amin .....	67
3.2.4 Untersuchungen zur Koordinationschemie des 6-(2-Pyridyl)chinazolin-4-amins ..	69
3.2.5 Voruntersuchungen: Komplexstabilität und Kinaseninhibition .....	70
3.2.6 Bestimmung des IC <sub>50</sub> -Werts von <b>44</b> gegen MTH1.....	72
3.3 Optimierung der MTH1-Inhibition – Struktur-Wirkungs-Beziehungen .....	73
3.3.1 Allgemeine Betrachtungen zu Modifikationsmöglichkeiten.....	73
3.3.2 Modifikationen des Metallfragments .....	73
3.3.3 Modifikation des Pharmakophorliganden .....	90
3.3.4 Kombination der Modifikationen.....	98

3.3.5 Untersuchungen zu Stabilität und Selektivität des optimierten Inhibitors <b>103</b> ...	102
3.3.6 Diskussion der Co-Kristallstruktur von <b>103</b> in der aktiven Tasche von MTH1 .....	105
4. Zusammenfassung und Ausblick .....	111
5. Experimenteller Teil .....	119
5.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften und Techniken .....	119
5.2 Analytischen Methoden .....	120
5.2 Synthese der Verbindungen .....	122
5.3 Enzymassays .....	188
5.4 Bestimmung der Zytotoxizität und Photozytotoxizität .....	197
5.5 Singulett-Sauerstoff-Messung .....	199
5.6 Kristallstrukturanalyse .....	200
5.7 Proteinkristallisation .....	201
Literaturverzeichnis .....	206
Anhang .....	218
A. Verbindungsverzeichnis .....	218
A.1 Verbindungen aus 3.1 .....	218
A.2 Verbindungen aus 3.2 .....	219
A.3 Verbindungen aus 3.3 .....	220
B. Kristallstrukturdaten .....	224
C. Abkürzungsverzeichnis .....	225
D. Screeningdaten .....	229



## 1. Theoretischer Teil

### 1.1 Metalle in der Medizin

Die Verwendung von Metallen in der Medizin reicht sehr weit in die Vergangenheit zurück. Bereits vor 3500 Jahren wurden in Ägypten eisenhaltige Präparate gegen Anämie und Impotenz verwendet und die Beschleunigung der Wundheilung durch Zink wurde entdeckt. Etwa zeitgleich war Gold Bestandteil von Medikamenten in Arabien und China. Seine Anwendung war aber eher auf den Glauben zurückzuführen, dass ein wertvoller Stoff gleichzeitig einen gesundheitlichen Nutzen in sich tragen muss, als seine bekannte medizinische Wirkung.<sup>[1,2]</sup> Im ersten Jahrzehnt des 20. Jahrhunderts wurde von PAUL EHRLICH, dem Begründer der Chemotherapie, die erste Struktur-Aktivitäts-Beziehung untersucht, die zur erfolgreichen Behandlung von Syphilis durch das arsenhaltige Arsphenamin führte.<sup>[1,3]</sup> Als eigenständige Disziplin existiert die medizinische anorganische Chemie erst seit etwa 45-50 Jahren mit der Entdeckung der Antitumor-Aktivität von Cisplatin und der Untersuchung bestimmter medizinischer Wirkungen einer bekannten chemischen Verbindung. Dabei spielen die Aufklärung des Wirkmechanismus und die Optimierung der physiologischen Aktivität der Verbindung eine entscheidende Rolle.<sup>[1]</sup> Der Einsatz von Metallen in der modernen Medizin ist heute kaum noch wegzudenken und erstreckt sich sowohl auf den Bereich der Diagnostik als auch auf therapeutische Einsatzgebiete. Dabei sind es zumeist die physikochemischen Eigenschaften der Metallverbindungen oder ihre spezielle Reaktivität, die sie rein organischen Verbindungen in einigen Fällen überlegen machen.<sup>[4]</sup> Neben diesen Eigenschaften eröffnen die große Bandbreite an Koordinationszahlen und Geometrien ein weites Spektrum an Einsatzmöglichkeiten.<sup>[5]</sup>

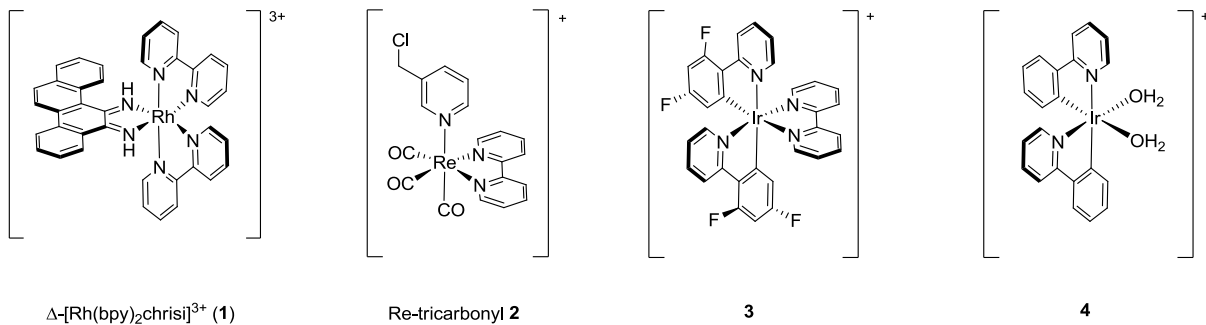
#### 1.1.1 Metallkomplexe in der Diagnostik

Im Bereich der Diagnostik sind es photophysikalische, magnetische und radioaktiven Eigenschaften der Metalle zur Visualisierung bei Untersuchungen, die beispielsweise auf Lumineszenz-, Magnetresonanz- und Positronen-Emissions-Tomographie-Techniken (PET-Techniken) basieren, die genutzt werden.<sup>[4]</sup> Da diagnostische Metallverbindungen selbst keinen therapeutischen Effekt hervorrufen, sind die Sicherheitsbestimmungen hoch und mögliche Nebenwirkungen müssen minimiert werden. Bei endogenen Metallionen, wie  $\text{Ba}^{2+}$  oder  $\text{Gd}^{3+}$ , die als Kontrastmittel beim Röntgen oder in der Magnetresonanztomographie (MRT) eingesetzt werden, kann dies einerseits durch die Nutzung sehr schwerlöslicher Salze ( $\text{BaSO}_4$ ), andererseits durch Verwendung mehrzähliger Chelatliganden erfolgen, die für eine vernachlässigbare orale Bioverfügbarkeit der freien Ionen sorgen.<sup>[6]</sup>

Die lumineszenten Eigenschaften von starren Metallkomplexen ermöglicht den Einsatz als Sonden für DNA-Sequenzen und -Strukturen in der Fluoreszenzmikroskopie und sind Gegenstand aktueller Forschung.<sup>[7]</sup> Basenfehlpaarungen, die durch Fehler in der DNA-Replikation auftreten können, werden beispielsweise durch Rhodiumkomplex **1** detektiert,

## 1. Theoretischer Teil

der 1000-fach stärker an fehlgepaarte DNA bindet als an DNA-Sequenzen ohne Fehlpaarungen. Dies beruht auf der Tatsache, dass der planare, aromatische Ligand für die Bindung an die große Furche zu groß ist. Die Basenfehlpaarung führt jedoch zu einer thermodynamischen Destabilisierung, so dass die fehlgepaarte Base aus der Duplex heraus klappt und statt ihrer der chrisi-Ligand inseriert.<sup>[8]</sup>



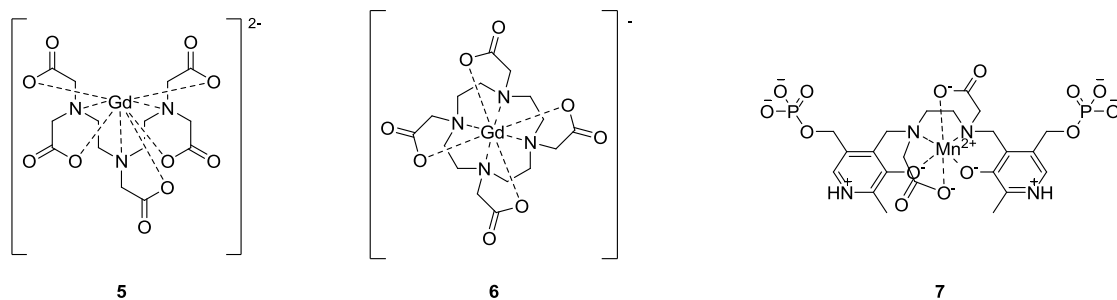
**Abbildung 1.** Metalkomplexe **1 – 4**, die aufgrund ihrer Lumineszenzeigenschaften in der Diagnostik eingesetzt werden.

Zum Anfärben spezifischer Zellbestandteile können ebenfalls Übergangsmetallkomplexe verwendet werden. Eine Grundvoraussetzung dafür ist ihre Membrangängigkeit. Bei Rhenium(I)tricarbonylkomplex **2** konnte in Hefe- und menschlichen MCF-7-Zellen eine Lokalisierung des Farbstoffs in den Mitochondrien gezeigt werden. Diese liegt vermutlich in der Ausbildung einer kovalenten Bindung begründet, die durch den nukleophilen Angriff eines Thiois an einer Chlormethylgruppe in den Thiol-reichen Mitochondrien zustande kommt.<sup>[9]</sup> Iridium(III)-Komplex **3** emittiert Licht im grünen Spektralbereich, besitzt bis zu einer Konzentration von 100  $\mu$ M eine niedrige Zytotoxizität und kann nicht in den Zellkern eindringen, was für die spezifische Anfärbung des Zytoplasmas genutzt wird.<sup>[10]</sup> Die beiden schwach koordinierten Lösungsmittel-Liganden von Iridium(III)-Komplex **4** tauschen bereitwillig gegen Histidin aus und erlauben somit die Detektion Histidin-reicher Proteine in SDS-PAGE-Gelen (*engl. sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis*) (Abbildung 1).<sup>[11]</sup>

Ein weiterer wichtiger Einsatzbereich von Metallkomplexen in der medizinischen Diagnostik stellt die MRT dar, mit deren Hilfe die Unterscheidung von pathologischem und gesundem Gewebe erfolgen kann.<sup>[12]</sup> Diese Technik beruht auf den unterschiedlichen <sup>1</sup>H-NMR-Resonanzen, die hauptsächlich von Wasser herrühren. Dabei werden zur Verbesserung des Kontrastes externe paramagnetische Kontrastmittel eingesetzt und somit die magnetischen Eigenschaften der Metalle genutzt. Die Kontrastmittel enthalten überwiegend Gd<sup>3+</sup>-, Mn<sup>2+</sup>- oder Fe<sup>3+</sup>-Ionen, die eine große Anzahl ungepaarter Elektronen aufweisen (jeweils 7, 5 und 5, *high spin*) und lange Spinrelaxationszeiten besitzen.<sup>[13]</sup> Die beiden Gadolinium-Komplexe **5** und **6** sind für den klinischen Gebrauch zugelassen, um beispielsweise Abnormalitäten im Bereich der Blut-Hirn-Schranke zu detektieren: Normalerweise sind sie nicht in der Lage diese zu passieren, so dass eine beobachtete Anreicherung auf eine Läsion hindeuten kann.<sup>[14,15]</sup> Die Komplexe sind extrazellulär lokalisiert und diffundieren schnell in die

## 1. Theoretischer Teil

Zellzwischenräume. Das  $\text{Gd}^{3+}$ -Zentrum ist neunfach koordiniert: neben einem Wasserliganden werden acht Koordinationsstellen von einem Chelatliganden besetzt. Dieser sorgt für die Stabilität des Komplexes und verhindert die Freisetzung des toxischen  $\text{Gd}^{3+}$ -Ions. Der Austausch des  $\text{H}_2\text{O}$ -Liganden verläuft dissoziativ und ist abhängig von den sterischen Gegebenheiten.<sup>[16]</sup> Größere Abstände zwischen  $\text{Gd}^{3+}$  und den Donoratomen des Chelatliganden führen zu einer Verringerung der Austauschrate des  $\text{H}_2\text{O}$ -Liganden. Daneben sind Kontrastmittel, die auf Veränderungen des pH-Wertes, des Sauerstoffpartialdruckes, die Anwesenheit kleiner Moleküle, wie Glutathion oder bestimmter Metallionen reagieren, Gegenstand aktueller Forschung und besitzen das Potential einen großen Beitrag zur Aufklärung intrazellulärer chemischer Prozesse beizutragen.<sup>[4,17-20]</sup>



**Abbildung 2.** Gadolinium(III)-Komplexe (**5**, **6**) und Mangan(II)-Komplex (**7**), die als Kontrastmittel in der MRT eingesetzt werden.

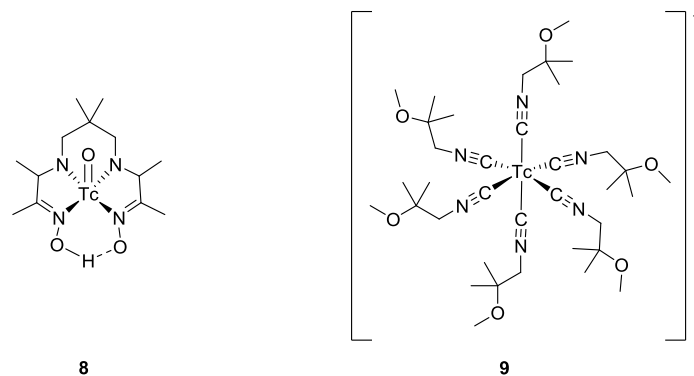
Der für die Klinik zugelassene Mangankomplex **7** erhöht den Kontrast in der Leber und wird zum Nachweis von hepatozellulären Karzinomen verwendet (Abbildung 2). Im Gegensatz zu den Gadoliniumkomplexen enthält er keinen direkt gebundenen  $\text{H}_2\text{O}$ -Liganden.<sup>[21-23]</sup> Superparamagnetische Nanopartikel, die aus Dextran-beschichteten Eisen(III)oxid bestehen, finden, je nach Größe, Anwendung bei in der Bildgebung des kardiovaskulären Systems (30 nm Durchmesser), der Leber (150 nm Durchmesser) und des Gastrointestinaltraktes (300 nm Durchmesser).<sup>[14,24,25]</sup>

Die Tatsache, dass viele Metalle radioaktive Isotope besitzen, erklärt deren breites Einsatzgebiet in der Radiodiagnostik. Im Unterschied zur Radiotherapie, vorwiegend bei der Krebsterapie, bei der unter anderem  $\alpha$ - und  $\beta$ -Strahler, eingesetzt werden, kommen in der Diagnostik ausschließlich  $\gamma$ -Strahlenemitter zum Einsatz. Diese sollten einfach verfügbar sein und bestimmte Kriterien bezüglich ihrer Emissionsenergie und Halbwertszeit aufweisen. Die optimale Emissionsenergie sollte in einem Bereich zwischen 50 keV und 300 keV liegen, um sowohl eine Durchdringung des Gewebes als auch eine effiziente Detektion zu gewährleisten. Um die Strahlenbelastung des Patienten gering zu halten, ist eine Halbwertszeit des radioaktiven Zerfalls in der Größenordnung der Untersuchungszeit ideal.<sup>[26]</sup> Das metastabile  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  erfüllt diese Voraussetzungen und wird in 80% der klinischen Untersuchungen verwendet. Es entsteht beim radioaktiven Zerfall von  $^{99}\text{Mo}$  ( $T_{1/2} = 66 \text{ h}$ ), das im  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Generator in Form von  $^{99}\text{MoO}_4^{2-}$  auf einer bleiummantelten Anionenaustauscher-

## 1. Theoretischer Teil

Säule immobilisiert ist. Das entstehende  $^{99m}\text{Tc}$  kann von dieser Säule täglich eluiert werden.<sup>[27]</sup> Als reiner  $\gamma$ -Strahler mit einer Emissionsenergie von 141 keV und einer Zerfallshalbwertszeit von sechs Stunden liegen diese Werte im optimalen Bereich für den Einsatz in klinischen Untersuchungen.<sup>[6]</sup> Da die Technetiumverbindungen in einem sehr niedrigen Konzentrationsbereich von  $10^{-6}\text{ M}$  bis  $10^{-8}\text{ M}$  verwendet werden, müssen keine pharmakologischen Effekte berücksichtigt werden.<sup>[28]</sup>

Technetium-Komplex **8** reichert sich im Gehirn an und wird dort in eine hydrophilere Spezies umgewandelt, die dort verbleibt. Sie dient der Untersuchung des Gehirns, beispielsweise nach einem Schlaganfall.<sup>[29]</sup> Der lipophile, kationische Technetium-Komplex **9** wird dem Patienten unter erhöhtem Blutdruck oder Belastung verabreicht, schnell vom Herzmuskel aufgenommen und verbleibt dort. Die Bildgebung spiegelt den Blutfluss wieder und Regionen mit vermindertem Blutfluss können auf Erkrankungen der koronalen Arterien hindeuten.<sup>[30]</sup> Durch den Metabolismus von **9** in der Leber werden die sechs Methoxygruppen in Hydroxygruppe umgewandelt, der Komplex wird dadurch hydrophiler und kann ausgeschieden werden.<sup>[31]</sup>



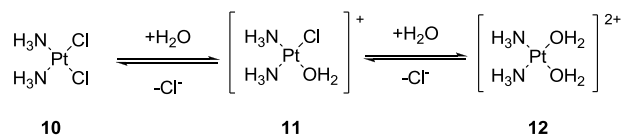
**Abbildung 3.** Technetium-Komplexe **8** und **9**, die in der Radiodiagnostik eingesetzt werden.

Während die Verteilung der Technetium-Komplexe **8** und **9** (Abbildung 3) direkt von den Eigenschaften der Komplexe und der gebundenen Liganden hervorgerufen werden, kann die Spezifität, mit der *Tracer* an bestimmte Zielstrukturen wie Antigene oder Rezeptoren binden, beeinflusst werden. Dabei wird der Chelatligand über einen *Linker* mit einem Biomolekül verknüpft, das eine Affinität zur gewünschten Zielstruktur im Körper aufweist. Als Biomoleküle eignen sich beispielsweise Peptide, Proteine, Zucker, Hormone oder Antikörper.<sup>[6,32-36]</sup>

## 1. Theoretischer Teil

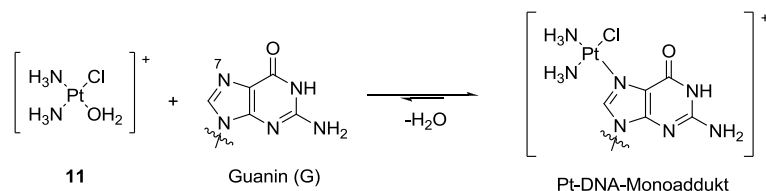
### 1.1.2 Reaktive Metallkomplexe in der Therapie

Im vorherigen Abschnitt lag der Fokus besonders auf den physikalisch-chemischen Eigenschaften der verwendeten Metalle. In der Therapie von Krankheiten macht man sich oft die spezielle Reaktivität der Metallverbindungen zunutze, auf der das Hauptaugenmerk dieses Abschnitts gerichtet sein soll. Die Entdeckung der Antitumor-Aktivität von Cisplatin markiert, wie bereits zu Beginn erwähnt, die Etablierung der medizinischen anorganischen Chemie als eigenständige Disziplin. *Cis*-Diammindichloridoplatin(II) (**10**) ist der bekannteste und am weitesten verbreitete metallhaltige Antitumor-Wirkstoff. Die Aktivierung erfolgt durch die Hydrolyse der beiden Chlorido-Liganden innerhalb der Zelle, aufgrund der dort niedrigeren Chlorid-Konzentration (Schema 1). Der Monoaqua- beziehungsweise der Diaqua-Komplex (**11** beziehungsweise **12**) sind die aktiven Spezies, die mit der DNA wechselwirken.<sup>[28]</sup>



**Schema 1.** Erster und zweiter Hydrolyseschritt des *cis*-Diammindichloridoplatin(II)-Komplexes (**10**) zum Monoaqua- (**11**) und Diaqua-Komplex (**12**).

N-7 von Guanin stellt die elektronenreichste Stelle innerhalb der DNA dar und liegt sehr zugänglich in der großen Furche der B-DNA, die in der Natur üblichweise vorkommt. Unter Abspaltung eines Wasserliganden wird zunächst ein Mono-Addukt zwischen DNA und **11** oder **12** ausgebildet (Schema 2).<sup>[21]</sup>



**Schema 2.** Ausbildung des Pt-DNA-Monoaddukts zwischen **11** und Guanin-N-7.

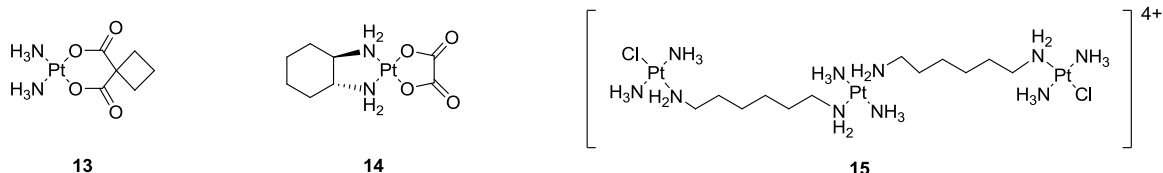
Der Austausch des zweiten labilen Chlorido- oder Aqua-Liganden führt schließlich zur Quervernetzung der DNA. Dabei treten bei Cisplatin Intrastrangverknüpfungen der Form 1,2-d(GG) mit 60-65% am häufigsten auf. Intrastrangverknüpfungen zwischen 1,2-d(AG)- (20-25%), 1,3-d(GG)- und 1,4-d(GG) (6-10%) und die Interstrangverknüpfung 1,3-d(GG) mit 1.5% sind seltener. Die Ausbildung dieser Addukte bewirkt einen Knick in der DNA. In Tumorzellen binden HMG-Proteine (*high mobility group*), die normalerweise als Transkriptionsfaktoren agieren, an das bereits geknickte Pt-DNA-Addukt und schirmen dieses von der Basen-Exzisions-Reparatur-Maschinerie der Zelle ab.<sup>[28]</sup> Unreparierte DNA-Schäden, die von der RNA Polymerase II erkannt werden, führen zur Caspase-aktivierten Apoptose der Zelle.

## 1. Theoretischer Teil

Desweiteren führen Intra- und Interstrangquervernetzungen zu einer effizienten Inhibition der DNA Polymerase.<sup>[37]</sup>

Im Gegensatz zum *cis*-Komplex zeigt der entsprechende *trans*-Komplex keine Antitumor-Aktivität. Dieser Unterschied ist sowohl auf thermodynamische als auch auf kinetische Gegebenheiten zurückzuführen. Die Abstände der Chlorido-Liganden zum Platinzentrum sind im *trans*-Komplex (4.64 Å) deutlich größer als im *cis*-Komplex (3.29 Å), was den Mechanismus der DNA-Querverknüpfung beeinflusst. Desweiteren verläuft die Hydrolyse des ersten Chlorido-Liganden bei beiden Komplexen mit einer Halbwertszeit von zwei Stunden etwa gleich schnell, im Falle des *trans*-Komplexes wird der zweite Hydrolyseschritt wegen des stabilisierenden Sauerstoff-Donoratoms des neuen Liganden aber sehr verlangsamt.<sup>[28]</sup> Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Amin-Liganden und Carbonylgruppen der DNA scheinen eine Hauptrolle bei der DNA-Quervernetzung zu spielen, da sie die Zugänglichkeit und Orientierung der Pt-Cl-Bindung, im Falle des Monoaqua-Komplexes, beeinflussen.

Aufgrund des Erfolges von Cisplatin werden große Anstrengungen unternommen, um platinbasierte Antitumor-Wirkstoffe zu entwickeln. Diese sollten weniger Nebenwirkungen als Cisplatin besitzen, gegen eine größere Bandbreite an Tumoren eingesetzt werden können und keine Kreuzresistenzen nach langer Behandlungszeit aufweisen.<sup>[38]</sup> In der Regel handelt es sich dabei um Neutralkomplexe, bei welchen  $\text{Pt}^{2+}$  quadratisch-planar oder  $\text{Pt}^{4+}$  oktaedrisch koordiniert vorliegt. Sie enthalten meist einen bidentaten Diamin- oder zwei monodentate, *cis*-ständige Amin-Liganden, wobei es sich um primäre oder sekundäre Amine handelt, sowie einen bidentaten oder zwei monodentate Liganden, die als Abgangsgruppen fungieren, beispielsweise Carboxylat- oder Chlorido-Liganden.<sup>[28]</sup>



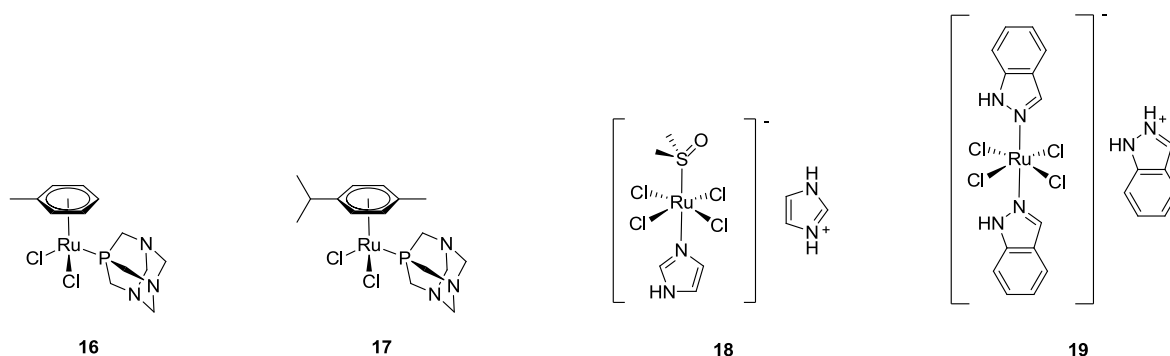
**Abbildung 4.** Beispiele platinhaltiger Antitumorwirkstoffe mit Zulassung (**13**, **14**) oder die Gegenstand aktueller Forschung sind (**15**).

Carboplatin (**13**), das zweite zugelassene Antitumormedikament auf Platinbasis, ist unreaktiver und ungiftiger als Cisplatin.<sup>[39]</sup> Komplexe, die einen 1,2-Diaminocyclohexan-Liganden enthalten zeigen häufig Aktivität gegen Cisplatin-resistente Krebszelllinien. Ein Vertreter dieser Klasse, Oxaliplatin (**14**), wird bei metastasierenden kolorektalen Tumoren in einer Kombinationstherapie eingesetzt.<sup>[40]</sup> Mehrkernige Platinkomplexe, wie der positiv geladene, dreikernige Komplex BBR3464 (**15**), sind Gegenstand aktueller Forschung (Abbildung 4). Bei ihnen wird die DNA-Interstrangquervernetzung zum vorwiegenden Wirkmechanismus.<sup>[28]</sup> **15** zeigt im Vergleich zu Cisplatin eine erhöhte Aufnahme in die Zellen. Es tritt in den Krebszellen kein Zelltod auf, sondern das Verharren der Zellen in der

## 1. Theoretischer Teil

G<sub>2</sub>/M-Phase.<sup>[41]</sup> Die Ergebnisse nach der klinischen Phase II waren, bedingt durch den schnelleren Abbau in menschlichem Plasma verglichen zu Maus-Plasma, allerdings nicht zufriedenstellend, was die Erforschung von Methoden für einen verbesserten Transport nötig macht.<sup>[42]</sup>

Aufgrund der Erfolge platinbasierter Antitumorwirkstoffe wurden weitere Übergangsmetallkomplexe auf ihre Antitumoreigenschaften untersucht. Unter ihnen fanden sich auch einige Rutheniumkomplexe, deren veränderte Geometrie zu anderen Wechselwirkungen mit der DNA führen sollte. Ihre Aktivität gegen Cisplatin-resistente Tumorzelllinien und größere Selektivität gegen Krebszellen machen sie zu interessanten Studienobjekten. Einige Ruthenium-DNA-Addukte weisen eine sehr große Stabilität auf und sind dadurch gegenüber Reparaturmechanismen der Zellen resistenter. Eine Serie von Ruthenium(II)-Aren-Komplexen, an die zusätzlich ein Phosphoadamantan (PTA) koordiniert - die sogenannten Ruthenium-Aren-PTA-Komplexe (RAPTA) - wurden 2004 entwickelt und sind noch Gegenstand aktueller Forschung.<sup>[43,44]</sup> Ihre Wirkungsweise ist durch eine schwach ausgeprägte Zytotoxizität gegenüber Tumorzellen *in vitro* und üblicherweise keiner Zytotoxizität gegenüber gesunden Zellen, selbst nach langer Exposition bei millimolaren Konzentrationen, gekennzeichnet.<sup>[45,46]</sup>



**Abbildung 5.** Antitumormedikamente auf Rutheniumbasis: RAPTA-T (**16**) und RAPTA-C (**17**) befinden sich in vorklinischen Untersuchungen, NAMI-A (**18**) und KP1019 (**19**) befinden sich in der zweiten klinischen Phase.

RAPTA-T (**16**), das als Aren-Komponente einen Toluol-Liganden enthält, beeinflusst *in vitro* metastatische Prozesse bei Brustkrebszelllinien, wie die Freisetzung von Zellen vom Primärtumor, die Migration und Invasion, sowie das Anwachsen der Zellen an neuen Geweben. Diese Beobachtungen stehen im Einklang mit selektiv vermindertem Wachstum von Lungenmetastasen *in vivo*.<sup>[47]</sup> Bei Untersuchungen des Wirkmechanismus von RAPTA-C (**17**) an EHRlich Aszitestumoren (EAT) wurde *in vitro* die Inhibierung der Zellproliferation durch einen G<sub>2</sub>/M-Phasenstopp und Apoptose festgestellt. Diese stehen in Zusammenhang mit erhöhten Spiegeln von p21 und p53 und einer Verminderung von Cyclin E.<sup>[48]</sup> Im Gegensatz zu den klassischen Platin-Antitumorwirkstoffen scheint die Wirkungsweise der RAPTAs nicht durch DNA-Wechselwirkungen zustande zu kommen, sondern wahrscheinlich durch Wechselwirkungen mit kritischen intra- und extrazellulären Proteinen, wie der

## 1. Theoretischer Teil

Inhibierung spezifischer Cysteinproteasen, die an der Krebsentwicklung und Angiogenese beteiligt sind.<sup>[49]</sup> Eine Besonderheit von Ruthenium stellt seine Fähigkeit dar unter physiologischen Bedingungen in den Oxidationsstufen +2, +3 und +4 auftreten zu können.<sup>[50]</sup> Neben den Ruthenium(II)-Komplexen der RAPTA-Familie haben zwei Vertreter der Ruthenium(III)-Komplexe, NAMI-A (**18**) und KP1019 (**19**), interessante Antitumoreigenschaften gezeigt, und somit den Eintritt in die klinische Phase II als Krebsmedikamente geschafft (Abbildung 5). Ihr Wirkmechanismus ist ebenso nicht vollständig aufgeklärt. Eine Aktivierung durch Reduktion von Ruthenium(III)-Komplexen in hypoxischen Tumorzellen wird dabei debattiert.<sup>[51]</sup>

In vorklinischen Studien konnten die Antitumor- und antimetastatischen Eigenschaften von NAMI-A (**18**) nachgewiesen werden. Zu den vorgeschlagenen Wirkmechanismen zählen der Eingriff in den Zellzyklus, die Inhibierung von Metalloproteinasen, die Erhöhung der extrazellulären Matrix um die Tumorgefäße und die Bindung an DNA.<sup>[52-55]</sup> Bei geringeren Dosen ist der antimetastatische Effekt ausgeprägter und die Wirkungsweise scheint nicht abhängig von der Art des Primärtumors oder dem Wachstumsstadium der Metastasen zu sein: Es verhindert nicht nur die Metastasierung an sich, sondern hemmt auch das Metastasenwachstum.<sup>[56]</sup>

KP1019 (**19**) besitzt demgegenüber Auswirkungen auf solide Tumore. Es wird angenommen, dass seine zytotoxischen Eigenschaften auf der Induktion von Apoptose beruhen. In kolorektalen Tumorzelllinien stört KP1019 die Elektronentransportkette, depolarisiert die mitochondriale Membran und führt zu einer Aktivierung von Caspase-3. DNA-Strangbrüche scheinen nicht die Hauptursache für den Zelltod darzustellen, da er unabhängig vom p53-Status der Zellen abläuft, doch die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies wurde in Krebszelllinien beobachtet und könnte zu einem kleineren Umfang zu DNA-Schäden beitragen. In einem chemoresistenten Darmkrebsmodell bei Ratten konnte *in vivo* eine starke Zytotoxizität in nahezu allen Tumoren nachgewiesen werden, während etwa nur die Hälfte der Tumore auf 5-Fluorouracil ansprach und Cisplatin überhaupt keine Aktivität aufwies. Diese positiven Effekte gingen nur mit schwach ausgeprägten Nebenwirkungen einher.<sup>[57-59]</sup>



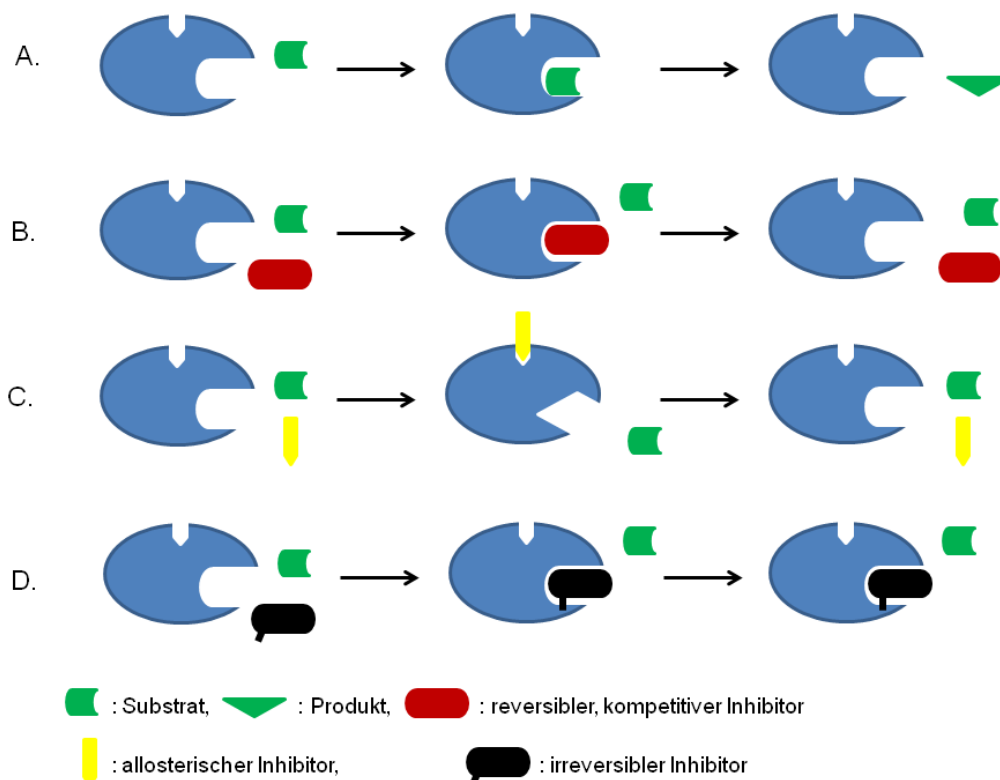
## 1. Theoretischer Teil

### 1.1.3 Inerte Organometallverbindungen als Enzyminhibitoren

Für die Bindung eines Substrates durch schwache, nicht kovalente Wechselwirkungen in der aktiven Tasche ist seine vororganisierte, dreidimensionale Struktur ausschlaggebend. Diese führt durch komplementäre funktionelle Gruppen innerhalb des aktiven Zentrums zu spezifischen Protein-Liganden-Wechselwirkungen. EMIL FISCHER beschrieb diesen Effekt 1894 mit seiner Theorie des Schlüssel-Schloss-Prinzips.<sup>[60]</sup> Diese wurde später von DANIEL E. KOSHLAND durch die „Theorie der induzierten Passform“ erweitert, da es sich bei den Bindungspartnern nicht um starre Strukturen handelt.<sup>[61]</sup> Während der Ausbildung des Protein-Ligand-Komplexes können Konformationsänderungen sowohl des Enzyms als auch des Liganden auftreten, die die Bindung erst ermöglichen. Die Selektivität der Ligandenbindung an Proteine korreliert mit der strukturellen und stereochemischen Komplexität des Liganden - erstere wird durch den relativen Anteil an  $sp^3$ -Kohlenstoffzentren, letztere durch den relativen Anteil der stereogenen Kohlenstoffzentren definiert.<sup>[62]</sup> Bei rein organischen Liganden ist die dreidimensionale Struktur durch die Kombination von Stereozentren und funktionellen Gruppen bedingt, die eine gewisse Konformation induzieren. Dabei spielen sowohl repulsive Wechselwirkungen, wie sterische Gegebenheiten, als auch attraktive Wechselwirkungen, beispielsweise intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen, eine Rolle.<sup>[63]</sup>

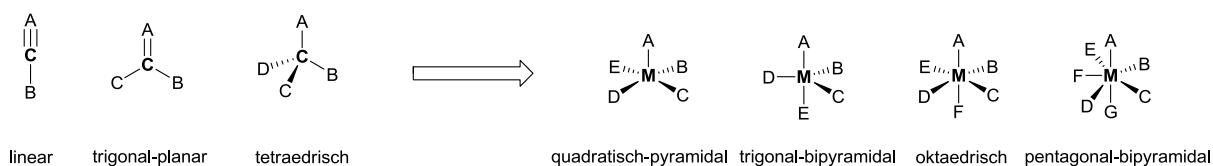
Bei der Enzymhemmung können Inhibitoren in verschiedene Klassen unterteilt werden: Bei reversiblen Inhibitoren kann die Hemmung kompetitiv, unkompetitiv, gemischt oder nicht-kompetitiv sein. Irreversible Inhibitoren weisen eine zeitabhängige Enzymhemmung auf, da das Maß an kovalentem Enzym-Inhibitor-Komplex von der Inkubationszeit abhängt. In Abwesenheit eines Inhibitors findet in der aktiven Tasche des Enzyms die Umwandlung des Substrats zum Produkt statt (Schema 3, A.), gegebenenfalls unter Mitwirkung von Co-Substraten und Co-Faktoren. In Anwesenheit eines kompetitiven, reversiblen Inhibitors stehen Substrat und Inhibitor in Konkurrenz um die Position innerhalb der aktiven Tasche. (Schema 3, B.). Ein allosterischer, Inhibitor bindet nicht innerhalb der aktiven Tasche, sondern entfernt davon. Er verändert die dreidimensionale Struktur des Enzyms oder dessen dynamische Eigenschaften derart, dass die Ausbildung der aktiven Konformation verhindert und die katalytische Aktivität abgeschwächt wird. (Schema 3, C.). Bei der irreversiblen Hemmung bindet der Inhibitor kovalent durch eine chemisch stabile Bindung an das Enzym, verbleibt dort und inaktiviert es dauerhaft (Schema 3, D.).<sup>[64]</sup>

## 1. Theoretischer Teil



**Schema 3.** Schematische Darstellung verschiedener Arten von Enzymhemmung. A. Umsetzung von Substrat zu Produkt in Abwesenheit eines Inhibitors, B. reversibler, kompetitiver Inhibitor bindet in der aktiven Tasche und verhindert die Konvertierung des Substrats, C. allosterischer Inhibitor bindet außerhalb der aktiven Tasche an das Enzym, verändert die Form und verhindert so die Umsetzung, D. Ausbildung einer kovalenten Bindung zwischen Enzym und Inhibitor, hier innerhalb der aktiven Tasche gezeigt.

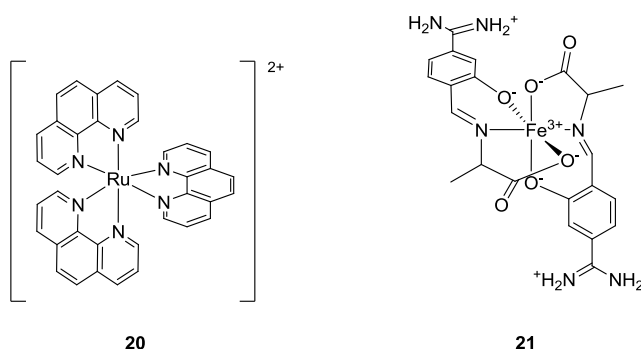
Die Verwendung inerter Organometallverbindungen als Enzyminhibitoren basiert auf der strukturellen Vielfalt, die sich aus der Natur der reichhaltigen Koordinationschemie der Metallzentren ergibt. Während Kohlenstoff nur in linearer, trigonal-planarer und maximal tetraedrischer Geometrie vorliegen kann, wird die Koordinationsgeometrie bei Metallkomplexen beispielsweise durch quadratisch-pyramidale, trigonal-bipyramidale, oktaedrische oder pentagonal-bipyramidale Anordnungen der Liganden erweitert. Die erweiterte Koordinationsgeometrie kann, beispielsweise bei hexaheteroleptischer, oktaedrischer Koordination, zu 30 möglichen Stereoisomeren führen, während bei einem asymmetrischen Kohlenstoffatom nur zwei Isomere auftreten können (Schema 4).<sup>[65]</sup>



**Schema 4.** Erweiterung der Koordinationsgeometrie von linearer, trigonal-planarer und tetraedrischer Anordnung um Kohlenstoff zu quadratisch-pyramidal, trigonal-bipyramidal, oktaedrischer und pentagonal-bipyramidal Anordnung der Liganden um ein Metallzentrum; A-G: Reste bzw. Liganden um C (Kohlenstoff) oder M (Metall).

## 1. Theoretischer Teil

DWYER untersuchte Anfang der 1950iger Jahre Metallkomplexe in biologischen Systemen hinsichtlich ihrer Toxizität, bakteriostatischer und bakterizider Eigenschaften.<sup>[66,67]</sup> Die Neutralkomplexe zeigten dabei keine ausgeprägte biologische Aktivität. Die toxischen Auswirkungen des kationischen Trisphenanthrolin-Ruthenium<sup>2+</sup> (**20**) deuteten auf die Beteiligung von Acetylcholinesterase hin. Weitere Untersuchungen zeigten, dass **20** einen potenten Inhibitor der Acetylcholinesterase darstellt (Abbildung 6.). Das Metallzentrum ist in diesem Fall komplett durch die umgebenden Phenanthrolin-Liganden abgeschirmt und die starken Metall-Liganden-Bindungen sorgen dafür, dass die Dissoziationsrate der chemisch-inerten Koordinationsverbindung unter physiologischen Bedingungen extrem gering ist. Dies wurde von der Beobachtung gestützt, dass die Verbindungen den Körper wahrscheinlich unverändert passieren. Die Effekte sind demnach nicht metallionspezifisch, sondern auf die Eigenschaften des Komplexkations zurückzuführen. Die positive Ladung, die nicht auf das Metallatom zentriert ist, sondern auch auf die periphären Liganden verteilt ist, in Kombination mit der Struktur, die von der Ausrichtung der Liganden durch die Koordination an das Metallzentrum bestimmt wird, sind für die Protein-Liganden-Wechselwirkungen in der Nähe des aktiven Zentrums verantwortlich.

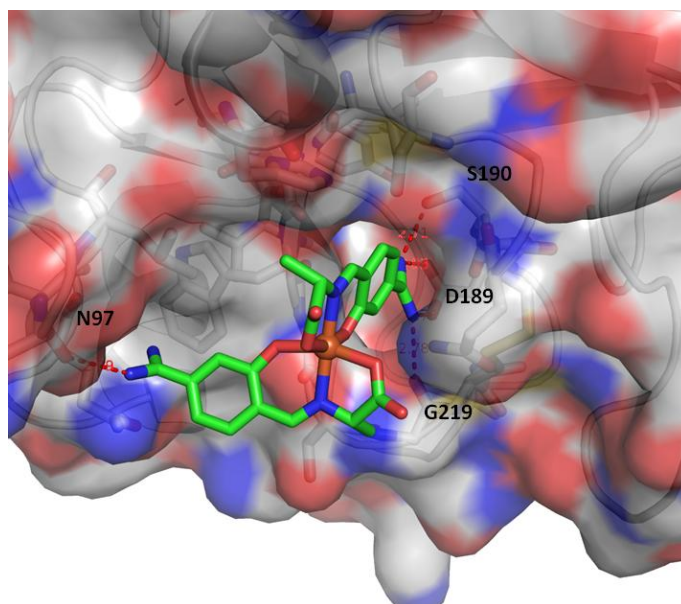


**Abbildung 6.** Trisphenanthrolin-Ruthenium<sup>2+</sup>-Komplex (**20**), der von DWYER *et al.* hinsichtlich seiner biologischen Aktivität untersucht wurde und Eisen<sup>3+</sup>-Komplex **21**, der von TANIZAWA *et al.* als Inhibitor für Serinproteasen untersucht wurde.

Ein aktuelleres Beispiel der Verwendung inerter Metallkomplexe als Enzyminhibitoren stellt die Untersuchung von Kupfer<sup>2+</sup>- und Eisen<sup>3+</sup>-Komplexen als Inhibitoren für die Serinproteasen Thrombin und Trypsin der Arbeitsgruppe TANIZAWA aus 2001 dar.<sup>[68]</sup> Im Laufe dieser Untersuchungen wurden Co-Kristallstrukturen der Komplexe in der aktiven Tasche von bovinem  $\beta$ -Trypsin erhalten, die unterschiedliche Bindungsmodi in Abhängigkeit der Position des Metallzentrums zeigten. Die Co-Kristallstruktur von Eisenkomplex **21** (Abbildung 7) verdeutlicht, dass das Metallzentrum keine direkten Wechselwirkungen mit der aktiven Tasche eingeht, aber ausschlaggebend für die Struktur des Inhibitors ist. Die Amidiniumgruppe des einen Chelatliganden bildet Wasserstoffbrückenbindungen mit den Seitenketten von D189 und S190, mit dem Carbonylsauerstoffatom von G219 und einem Wassermolekül in der aktiven Tasche aus. Die Ausrichtung des zweiten Chelatliganden ermöglicht VAN-DER-WAALS-Kontakte des *p*-Amidinophenylrings mit einer hydrophoben

## 1. Theoretischer Teil

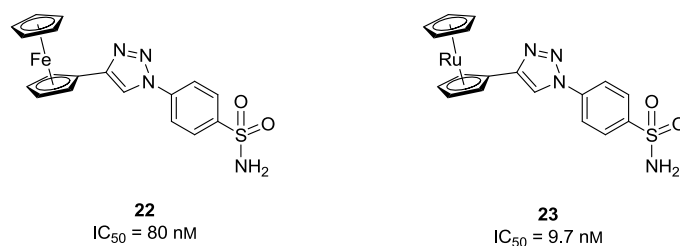
Furche und eine Wasserstoffbrückenbindung der Amidiniumgruppe mit dem Carbonylsauerstoffatom von N97 (Abbildung 7).



**Abbildung 7.** Ausschnitt aus der Co-Kristallstruktur von **21** gebunden an bovinem  $\beta$ -Trypsin (pdb: 1G3C). Innerhalb der aktiven Tasche werden Wasserstoffbrücken zwischen der Amidiniumgruppe und D189, S190 und G219 beobachtet, die zweite Amidiniumgruppe außerhalb der aktiven Tasche geht eine Wasserstoffbrücke mit N97 ein. Der *p*-Amidinophenylring ist in einer hydrophoben Furche positioniert, Kohlenstoffatome des Proteins sind in grau, Kohlenstoffatome des Inhibitors in grün, Sauerstoffatome in rot, Stickstoffatome in blau, und das  $\text{Fe}^{3+}$  in orange dargestellt.

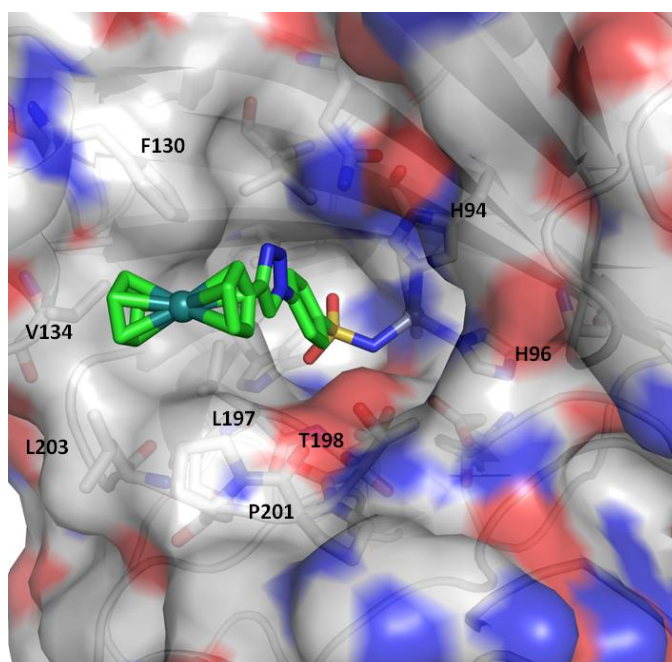
Aus dem Jahr 2012 stammen die Arbeiten um die Arbeitsgruppe PAULSEN, die Metallocen-basierte Inhibitoren der humanen Carboanhydrasen untersuchten.<sup>[69]</sup> In diesem Fall ist jeweils eine Ferrocen- oder Ruthenocen-Einheit über einen *Linker* mit einem Sulfonamid, einem gängigen Pharmakophor für Carboanhydrasen, verknüpft. Carboanhydrasen sind  $\text{Zn}^{2+}$ -abhängige Metalloenzyme, bei denen das  $\text{Zn}^{2+}$  durch drei Histidin-Seitenketten und ein Wassermolekül, am Ende der tunnelförmigen, hydrophoben aktiven Tasche, koordiniert wird. Das Sulfonamid koordiniert an das katalytisch-aktive  $\text{Zn}^{2+}$ , während das aromatische Bindeglied mit der hydrophoben Tunnelwand interagiert und die Ruthenocen-beziehungsweise Ferrocen-Einheit als Kopfgruppe mit weiteren Seitenketten nahe der Enzymoberfläche in Wechselwirkung tritt. Die beiden Metallocen-basierten Inhibitoren **22** und **23** (Abbildung 8), die sich ausschließlich durch ihre Metallzentren unterscheiden, weisen gegenüber humaner Carboanhydrase II  $\text{IC}_{50}$ -Werte von jeweils 80 nM und 9.7 nM auf.

## 1. Theoretischer Teil



**Abbildung 8.** Ferrocen- (**22**) und Ruthenocen-basierte (**23**) Inhibitoren der humanen Carboanhydrase II, die beide aus einer  $Zn^{2+}$ -bindenden Gruppe, dem Sulfonamid, einem aromatischen Linkersystem und einer Metallocen-Kopfgruppe aufgebaut sind.

Durch Co-Kristallstrukturen von gebundenen Metallocen-basierten Inhibitoren in der aktiven Tasche der humanen Carboanhydrase II wurde auch in diesen Untersuchungen ein Einblick in die Protein-Ligand-Wechselwirkungen erhalten. Der Ruthenocen-Inhibitor **23** komplementiert mit seinem Sulfonamid-Pharmakophor die tetraedrische Koordination des  $Zn^{2+}$  durch Verdrängung des Aqua-Liganden und bildet zusätzlich Wasserstoffbrücken zu T198 aus. Das aromatische Bindeglied interagiert über VAN-DER-WAALS-Wechselwirkungen mit L197 und die Ruthenocenkopfgruppe tritt mit P201, L203, V134 und F130 ebenfalls in hydrophobe Wechselwirkungen (Abbildung 9).



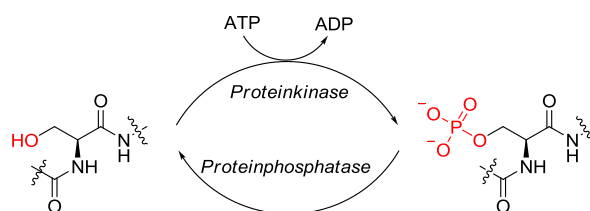
**Abbildung 9.** Co-Kristallstruktur von **23** in der aktiven Tasche von Carboanhydrase II (pdb: 3P44). Das Sulfonamid bindet an das katalytisch-aktive  $Zn^{2+}$  (graue Sphäre) und bildet Wasserstoffbrücken mit T198 aus, der aromatische Linker kann mit L197 wechselwirken und die Ruthenocen-Kopfgruppe geht mit F130, V134, L203 und P201 hydrophobe Wechselwirkungen ein. Die Kohlenstoffatome des Inhibitors sind in grün, diejenigen des Enzyms in grau, Sauerstoffatome in rot, Stickstoffatome in blau und das Rutheniumzentrum in dunkelgrün dargestellt.

Die behandelten Inhibitoren sind Beispiele für Verbindungen, die über ein spezifisches Pharmakophor, der Amidinium- beziehungsweise Sulfonamidgruppe, mit einer komplementären Gruppe innerhalb des aktiven Zentrums wechselwirken. Das

## 1. Theoretischer Teil

Metallzentrum kommt in beiden Fällen nicht direkt mit dem Enzym in Kontakt und hat eine rein strukturelle Aufgabe, indem es die Liganden in einer bestimmten Weise ausrichtet, die wiederum wichtige Beiträge zur Affinität und möglicherweise Selektivität der Inhibitoren liefern. Dabei spielt die Positionierung des Metallzentrums eine kritische Rolle. Bei oktaedrischer Koordination ist der sterische Anspruch des Metallfragments bedeutend höher als der tetraedrischen Struktur eines  $sp^3$ -Kohlenstoffatoms. Befindet sich das Metallzentrum, bedingt durch das Design des Pharmakophorliganden zu dicht am weniger flexiblen Proteinrückgrat, ist die Affinität des Inhibitors schwach ausgeprägt, ist das Metallzentrum aber wiederum zu weit von der Enzymoberfläche entfernt, besitzen die umgebenden Liganden nur einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Potenz oder Selektivität des Inhibitors. Die optimale Position des Metallzentrums kann durch Untersuchungen zu Struktur-Wirkungs-Beziehungen abgeschätzt werden. Eine große Affinität des Inhibitors belegt, dass keine sterischen Konflikte zwischen Inhibitor und Enzym stattfinden, eine große Abhängigkeit der Affinität von der Koordinationssphäre oder eine gute Selektivität, beispielsweise innerhalb von Enzymfamilien, sprechen dafür, dass das Metallzentrum nicht zu weit entfernt von der Enzymoberfläche lokalisiert ist.

Die Arbeitsgruppe MEGGERS nutzt das Konzept inerter Übergangsmetallkomplexe für die Synthese und Untersuchung von Kinaseinhibitoren.<sup>[70-73]</sup> Proteinkinasen gehören der Enzymgruppe der Transferasen an und katalysieren die Übertragung einer Phosphatgruppe von einem Co-Substrat, zumeist ATP, auf die Hydroxygruppe der Seitenketten der Aminosäuren Serin, Threonin und Tyrosin von Proteinen.<sup>[74,75]</sup> Die umgekehrte Reaktion, die Abspaltung von Phosphatresten, wird von Phosphatasen katalysiert, die der Enzymklasse der Hydrolasen angehören (Schema 5).<sup>[76,77]</sup>



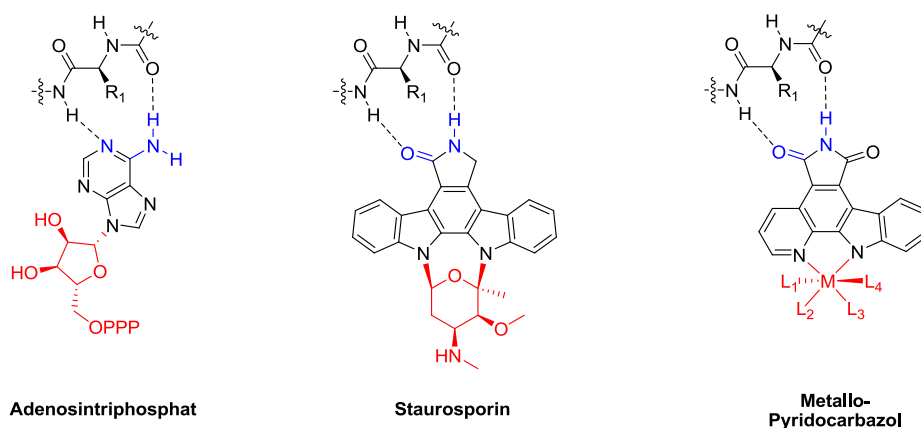
**Schema 5.** Phosphorylierung und Dephosphorylierung am Beispiel einer Serin-Seitenkette katalysiert durch eine Proteinkinase beziehungsweise Proteinphosphatase. Das Co-Substrat ATP fungiert hierbei als Phosphatgruppen-Donor der Phosphorylierung.

Das Zusammenspiel von Proteinphosphorylierung und Proteindephosphorylierung stellt einen wichtigen Mechanismus zur Regulierung der Signaltransduktion durch Modulation der Enzymaktivität dar.<sup>[78-80]</sup> Der Phosphorylierungsgrad eines Zielenzyms beeinflusst durch Ladungs- und Konformationsänderungen seine enzymatische Aktivität und seine subzelluläre Lokalisation. Fehlfunktionen von Kinasen führen zu einer Störung des Zusammenspiels von Proteinkinasen und Proteinphosphatasen und können weitreichende physiologische Folgen nach sich ziehen, die für zahlreiche Erkrankungen, wie Krebs, Diabetes, Alzheimer und Osteoporose, relevant sind.<sup>[81-84]</sup> Es ist daher nicht verwunderlich, dass sich schätzungsweise

## 1. Theoretischer Teil

30% der modernen Wirkstoffentwicklung auf Proteinkinasen konzentriert.<sup>[85]</sup> Eine besondere Herausforderung stellt, aufgrund der Größe des Kinoms mit rund 518 Vertretern und des konservierten strukturellen Aufbaus der aktiven Tasche, die Entwicklung selektiver, ATP-kompetitiver Inhibitoren dar.<sup>[86]</sup> Die aktiven Taschen, die die Bindungsregion für die Mehrzahl der entwickelten Inhibitoren darstellen, weisen nur sehr subtile strukturelle Unterschiede aufweisen.<sup>[87]</sup> Nichtsdestotrotz stellt dieses Problem keine unlösbare Aufgabe dar, wie der Erfolg von Imatinib nahelegt, einem selektiven, ATP-kompetitiven Tyrosinkinase-Inhibitor, der für die Behandlung der chronisch myeloischen Leukämie (CML) verwendet wird.<sup>[88]</sup>

Die starren, komplexen Strukturen der von MEGGERS *et al.* untersuchten Organometallverbindungen bieten sehr gute Voraussetzungen für den Einsatz als potente und selektive Kinaseinhibitoren.<sup>[70]</sup> Das Prinzip beruht auf der strukturellen Nachahmung des Naturstoffes Staurosporin, einem potenten, aber unselektiven Kinaseinhibitor, der analog zu Adenosintriphosphat (ATP), dem natürlichen Co-Substrat der Kinasen, an die Scharnierregion in der aktiven Tasche bindet (Abbildung 10).<sup>[89-91]</sup>

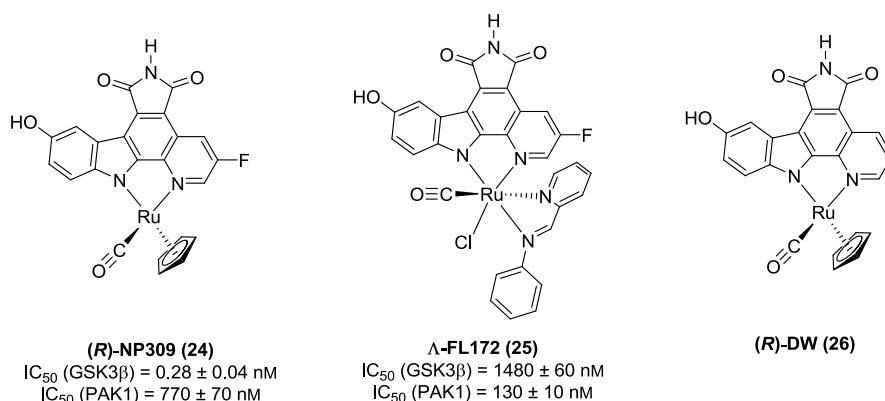


**Abbildung 10.** Strukturen von Adenosintriphosphat, Staurosporin und eines Metallo-Pyridocarbazols. Die Wasserstoffbrückendonor- und -akzeptorstellen des Ligands sind in blau, die globulären Komponenten sind in rot dargestellt; L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> können diverse mono- oder polydentate Liganden verkörpern.

Das ausgedehnte heteroaromatische System des Staurosporins wird durch den Pyridocarbazol-Pharmakophorliganden nachgeahmt. Die globuläre Struktur des Kohlenhydratrestes wird vom Metallzentrum mit entsprechend variabler Koordinationssphäre imitiert.<sup>[70]</sup> Dieses Konzept bietet sehr viel Spielraum für Modifikationen am Pharmakophorliganden und am Metallfragment,<sup>[65,92,93]</sup> die aufgrund der modularen Komplexsynthese rasch zu einer großen Inhibitorbibliothek mit unterschiedlichen Strukturen führen kann. Dadurch wird die Erkundung des chemischen Raumes innerhalb der aktiven Tasche erleichtert und die Belegung freier Kavitäten mit komplementären Gruppen kann zur Steigerung von Potenz und Selektivität gegenüber einzelner Kinasen genutzt werden.<sup>[94]</sup>

## 1. Theoretischer Teil

Der Einfluss des Metallzentrums und der umgebenden Koordinationssphäre auf die inhibitorischen Eigenschaften von Metallo-Pyridocarbazolen wird beim Vergleich des pseudo-oktaedrischen Ruthenium-Halbsandwichkomplexes **24** mit dem oktaedrischen Rutheniumkomplex **25** deutlich (Abbildung 11). Beide Komplexe beinhalten das gleiche Pyridocarbazol-Derivat als Pharmakophorliganden, so dass veränderte biologische Aktivitäten wie inhibitorische Fähigkeiten ausschließlich auf die unterschiedliche Ligandensphäre zurückzuführen sind.<sup>[95]</sup>

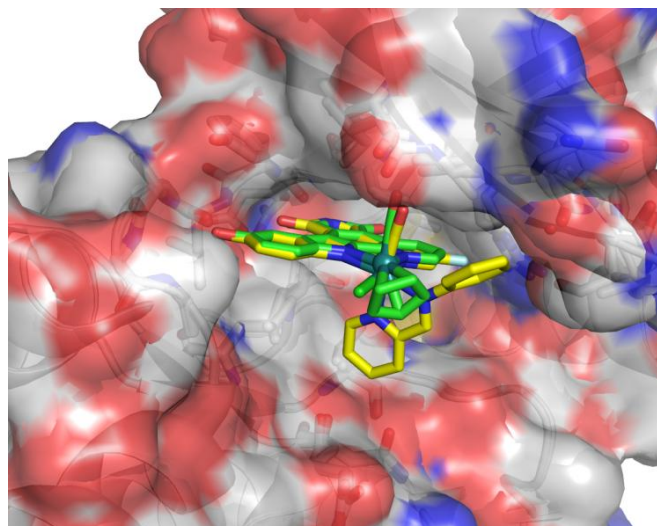


**Abbildung 11.** Strukturformeln der drei Rutheniumkomplexe mit pseudo-oktaedrischer (**24**, **26**) und oktaedrischer Ligandensphäre (**25**).

Für beide Inhibitoren wurden die IC<sub>50</sub>-Werte gegen die Proteinkinasen PAK1 und GSK3β bestimmt. Während **24** gegenüber GSK3β einen Wert von 0.28 ± 0.04 nM und gegenüber PAK1 von 770 ± 70 nM aufweist, bewirkt der Übergang zum oktaedrischen Ligandenfeld mit veränderten Liganden eine Selektivitätsumkehr, da **25** einen besseren PAK1-Inhibitor (130 ± 10 nM) im Vergleich zu GSK3β (1480 ± 60 nM) darstellt. Zur Erklärung können die Co-Kristallstrukturen von (R)-DW12 (**26**), der sich von **24** nur durch den fehlenden Fluor-Substituenten unterscheidet, und **25** in der aktiven Tasche von PAK1 miteinander verglichen werden (Abbildung 12).



## 1. Theoretischer Teil



**Abbildung 12.** Überlagerung der Co-Kristallstrukturen des Ruthenium-Halbsandwichkomplexes (**26**) in grün und des oktaedrischen Rutheniumkomplexes (**25**) in gelb gebunden in der aktiven Tasche von PAK1; die Kohlenstoffatome des Enzyms sind in grau, die Sauerstoffatome in rot und die Stickstoffatome in blau dargestellt.

Das Pyridocarbazol bindet in beiden Fällen identisch an die Scharnierregion der Kinase, die Position des Rutheniumzentrums ist demnach fast identisch. Auch der monodentate Carbonyl-Ligand interagiert in beiden Fällen mit der gleichen Region von PAK1. Während der  $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>-Ligand von **26** jedoch für Wechselwirkungen mit der Enzymoberfläche ungünstig positioniert ist, können sowohl der axial ausgerichtete Pyridylring, als auch der Phenylring des bidentaten Liganden von **25** mit hydrophoben Regionen der Enzymoberfläche interagieren. Diese zusätzlichen Wechselwirkungen könnten als Erklärung für die bessere Affinität von **25** dienen und belegen eindrucksvoll die Passgenauigkeit des Inhibitors.

## 1. Theoretischer Teil

### 1.2 Nukleotid-bindende Enzyme

Obwohl Proteinkinasen mit über 500 Mitgliedern eine der größten und einflussreichsten Proteinfamilien darstellen, die von rund 2% der Gene in eukaryotischen Genomen codiert werden, stellen sie nur einen Bruchteil eines größeren Ensembles von Proteinen dar, die Purinnukleotide entweder als (Co-)Substrate oder als Co-Faktoren in Form von NAD(P) oder Co-Enzym A binden. Dieses so genannte Purinom umfasst mit 3266 Genen, die purin-bindende Enzyme codieren, etwa 13% des menschlichen Genoms.<sup>[96]</sup>

**Tabelle 1.** Übersicht des menschlichen Purinoms bezüglich der Enzymklassen, Anzahl der Proteine und verwendeter Co-Substrate beziehungsweise Co-Faktoren.<sup>[96]</sup>

Proteinklasse	Gesamtzahl der Proteine (% des menschlichen Genoms)	Co-Substrat oder Co-Faktor
Kleine G-Proteine	750 (3%)	GTP
Proteinkinasen	518 (2.1%)	ATP
Dehydrogenasen	456 (1.8%)	NAD/NADP
ATPasen	453 (1.8%)	ATP
Nicht-konventionelle Purin-bindende Enzyme	357 (1.4%)	ATP, ADP, AMP, GTP
Helicasen	217 (0.9%)	ATP
Synthetasen	213 (0.8%)	ATP
Deaminasen	85 (0.3%)	ATP
Lipasen	78 (0.3%)	ATP
Sulfotransferasen	40 (0.2%)	ATP
CTK	34 (0.1%)	ATP
Carboxylasen	26 (0.1%)	ATP
Motorproteine	22 (<0.1%)	ATP
Purinergene Rezeptoren	6 (<0.1%)	Adenosin
	11 (<0.1%)	ATP

Tabelle 1 zeigt die Verteilung auf verschiedene Proteinklassen, die sich durch die Verwendung verschiedener Co-Substrate und Co-Faktoren unterscheiden. Mitglieder einer Proteinklasse sind dabei nicht zwangsläufig auf die Bindung des selben Co-Substrat limitiert, wie die Klassen der Dehydrogenasen, der nicht-konventionellen Purin-bindenden Enzyme und purinergen Rezeptoren verdeutlichen. Die kleinen G-Proteine stellt die größte Proteinklasse des Purinoms dar, gefolgt von den Proteinkinasen, den Dehydrogenasen und den ATPasen. Die Anzahl der Enzyme innerhalb der Klassen variiert stark und reicht von 750 bis zu 17 Mitgliedern. In der Summe stellt ATP das häufigste Co-Substrat dar.

## 1. Theoretischer Teil

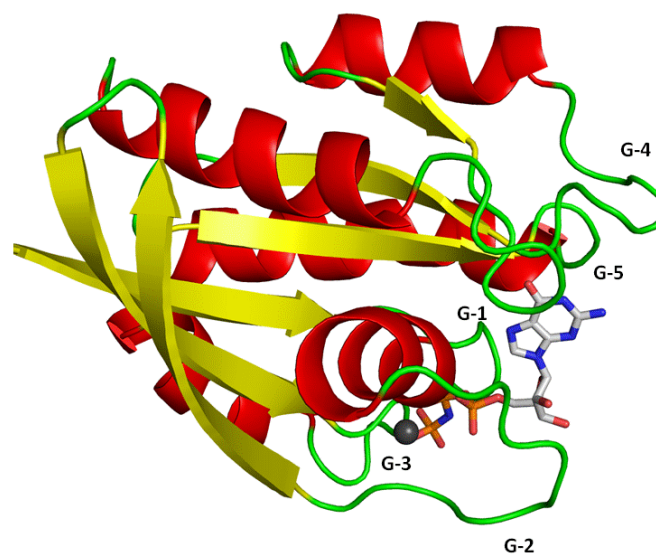
Aufgrund der Größe des Purinoms und des Ausmaßes der zellulären Prozesse, an denen seine Mitglieder beteiligt sind, ist es nicht überraschend, dass die Fehlfunktion einiger Vertreter attraktive Ansatzpunkte zur Behandlung von Krankheiten darstellen.<sup>[97]</sup> Modulatoren der G-Protein Signalwege stellen beispielsweise mehr als die Hälfte der vermarkteten Wirkstoffe dar.<sup>[98]</sup> ATPasen sind an Prozessen beteiligt, wie der Faltung von Proteinen, deren intrazellulären Transport oder Abbau. Desweiteren haben sie in der Initiierung der DNA-Replikation, der DNA-Reparatur und des Ionentransports bedeutende Aufgaben.<sup>[99-104]</sup> Sie sind in einem breiten Feld von Krankheiten wie Krebs, kardiovaskuläre Erkrankungen und Infektionen beteiligt.<sup>[105]</sup> Mit der Größe dieser Enzymfamilie, ihrer Relevanz in zahlreichen Krankheitsbildern und ihrer Gemeinsamkeit ATP zu binden und zu hydrolysieren erfüllen die ATPasen alle Kriterien, die für eine Enzymfamilien-basierte Wirkstoffentwicklung nötig sind.<sup>[106]</sup> Die Existenz der ATP-Bindungstasche bei allen Vertretern kann daher mit einer einzelnen chemischen Strategie, der Synthese ATP-kompetitiver Inhibitoren, genutzt werden. Ein weiterer Vorteil dieser Herangehensweise ist, dass sie bereits erfolgreich in der Klasse der Proteinkinasen angewendet wurde und damit die entwickelten Substanzbibliotheken und gesammelten Erfahrungen direkt auf die Klasse der ATPasen übertragen werden können.<sup>[107]</sup>

Da das Purinom sowohl interessante Zielenzyme für die Behandlung von Krankheiten als auch Enzyme für wichtige zelluläre Prozesse enthält, birgt die Inhibierung von Vertretern des Purinoms große Risiken durch unerwünschte Nebenwirkungen. Deshalb sollten Untersuchungen zur Selektivität über das gesamte Purinom, auch schon in frühesten Stadien der Wirkstoffentwicklung, Teil der Strategie sein.<sup>[97]</sup> Ein wichtiges Kriterium für die Synthese selektiver Inhibitoren ist durch unterschiedliche dreidimensionale Struktur der verschiedenen Nukleotidbindungstaschen gegeben. Im Folgenden soll ein Einblick in die wichtigsten Eigenschaften der Nukleotidbindungstaschen, sowie die Struktur motive und Faltungen aus denen diese hervorgehen, gegeben werden.

## 1. Theoretischer Teil

### 1.2.1 Struktur der Nukleotidbindungstaschen

Die Faltung der GTPasen ist über mehrere Familien sehr gut konserviert. Sie besteht aus fünf  $\alpha$ -Helices, die ein sechssträngiges  $\beta$ -Faltblatt umgeben. Dabei sind fünf der Stränge parallel ausgerichtet. Ein antiparalleler Strang befindet sich am Ende des Faltblatts. Im Gegensatz zur Sequenz ist diese Sekundärstruktur zwischen den verschiedenen GTPasen konserviert (Abbildung 13). Die Faltung beinhaltet fünf Struktur motive, die alle zur der GTP-Bindungstasche beitragen. Drei dieser Motive formen den GTP-Bindungsdomänen Fingerabdruck (G-1, G-3 und G-4), die beiden verbleibenden Motive (G-2 und G-5) weisen eine schlechtere Konservierung zwischen den verschiedenen Familien auf, sind aber innerhalb der Familien im Allgemeinen konserviert.<sup>[96]</sup>



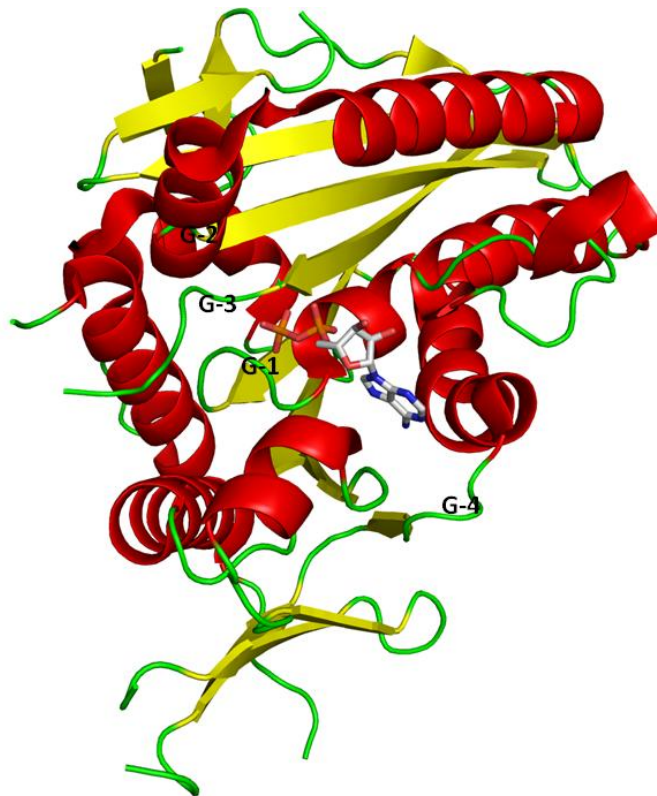
**Abbildung 13.** Hoch konservierte Kerndomäne der GTPase-Faltung am Beispiel von Ras-p21 (pdb: 5P21), Farbe des Enzyms nach Sekundärstruktur:  $\alpha$ -Helices (rot),  $\beta$ -Stränge (gelb); Schleifen (grün), Kohlenstoffatome von GppNp (grau), Sauerstoffatome (rot), Stickstoffatome (blau), Phosphoratome (orange),  $Mg^{2+}$  (dunkelgrau).

Das G-1-Motiv stellt die P-Schleife dar, die durch Ausbildung von Wasserstoffbrücken mit dem  $\alpha$ - und  $\beta$ -Phosphat des Nukleotids essentiell für dessen Erkennung ist. Die Region wird durch das Sequenzmotiv GXXXXGK[S/T] (X = beliebige Aminosäure) gekennzeichnet, findet sich auch in anderen Nukleotid-bindenden Enzymen wie der ATP-Synthetase, Myosin und den Kinesinen und ist in allen bekannten GTPase-Strukturen nahezu identisch. G-2 ist die Effektorschleife, die ihre Konformation und die Orientierung eines konservierten Threonins bei Bindung des GTPs ändert. Die Seitenkette des Threonins koordiniert das  $Mg^{2+}$ , das für die Stabilität des GTPs benötigt wird. Die G-3-Region enthält die Sequenz DXXG: Die Aspartat-Seitenkette koordiniert Wasser-vermittelt das  $Mg^{2+}$ -Ion, das Amid des Glycins bildet eine Wasserstoffbrücke mit dem  $\gamma$ -Phosphat des gebundenen GTPs. G-4 ist für die Spezifität für das Guaninsystems verantwortlich und ist von einer Sequenz vier hydrophober Aminosäuren

## 1. Theoretischer Teil

gefolgt von [N/T][K/Q]XD gekennzeichnet. Das konservierte Aspartat bildet Wasserstoffbrücken mit N-1 und 2-NH<sub>2</sub> des Guanins aus. G-5 ist eine strukturell konservierte Schleife, die eine Wasserstoffbrücke mit dem exocyclischen O-6-Substituenten von Guanin eingeht.

Im Gegensatz dazu weisen ATP-bindende Enzyme eine große Vielfalt hinsichtlich Faltung, Bindungstaschen und Erkennungsmuster über die verschiedenen Familien auf.<sup>[105]</sup> Einige von ihnen besitzen eine P-Schleife, wie Motorproteine, ABC-ATPasen, AAA-ATPasen, RecA-ATPasen und Nitrogenasen, andere wiederum nicht, wie Actin-artige ATPasen und GHL ATPasen. Viele ATP-bindende Enzyme enthalten das klassische Mononukleotid-Bindungsmotiv, das als P-Schleifen-Motiv oder WALKER-Motiv bekannt ist.<sup>[108]</sup> Die Nukleotidbindungstaschen der verschiedenen P-Schleifen Unterfamilien unterscheiden sich aber voneinander. Die Sequenz GXXXXGK[S/T] (WALKER-A-Motiv), die auch bei GTPasen die P-Schleife kennzeichnet, liegt zwischen einer  $\alpha$ -Helix und einem  $\beta$ -Strang und tritt mit dem  $\beta$ -Phosphat des Nukleotids durch das konservierte Lysin in Wechselwirkungen.<sup>[109]</sup> Die Erweiterung des Sequenzmotivs durch SCHULZ beinhaltet GXXXXGK[G/D] und schließt somit auch Adenylatkinase, Uridylatkinase und verwandte Kinasen mit ein.<sup>[110]</sup>

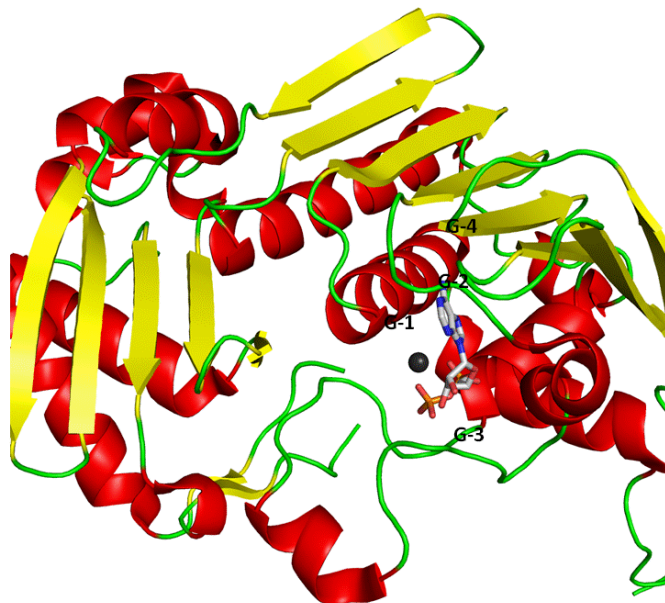


**Abbildung 14.** KSP als Beispiel eines P-Schleifen Motorproteins (pdb: 3ZCW), Farbe des Enzyms nach Sekundärstruktur:  $\alpha$ -Helices (rot),  $\beta$ -Stränge (gelb); Schleifen (grün), Kohlenstoffatome von GDP in grau, Sauerstoffatome in rot, Stickstoffatome in blau, Phosphoratome in orange.

Die P-Schleifen Motorproteine sind aus drei Überfamilien aufgebaut, der Kinesin-, der Myosin- und der Dynein-Überfamilie, deren gemeinsames Merkmal die Motordomäne darstellt.<sup>[111]</sup> Die Dynein-Überfamilie weist keine Homologie zu den beiden anderen

## 1. Theoretischer Teil

Überfamilien auf, die sich mit moderat konservierter Sequenz strukturell etwas ähneln.<sup>[96]</sup> Die Struktur des Kinesin-Spindel-Proteins (KSP), einem etablierten Zielenzym für die Krebstherapie und Mitglied der Kinesin-Überfamilie wird hier exemplarisch beschrieben (Abbildung 14). Die Nukleotidbindungstasche besteht aus vier Motiven. Das erste Motiv (G-1) stellt die P-Schleife mit WALKER A Motiv dar, deren Wechselwirkungen analog zu den bereits diskutierten Fällen stattfinden. Zwei Schaltermotive, Schalter 1 (G-2) gekennzeichnet durch die Sequenz NXXSSRSH und Schalter 2 (G-3) durch die Aminosäure-Abfolge DLAGSEKVGKT wechselwirken miteinander und zudem mit dem  $\gamma$ -Phosphat des ATPs. Es wird angenommen, dass sich die Konformation dieser beiden Motive bei der Hydrolyse von ATP zu ADP bedeutend ändert. Das letzte Motiv (G-4) ist für die Erkennung des Adenins und damit für die Nukleotidselektivität (Adenin-Selektivitätsdomäne, ASD) verantwortlich. Das konservierte Prolin aus der Sequenz RXRP liegt auf der einen Seite des Adeninsystems, auf der anderen Seite kommt es zu  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen mit einer aromatischen Seitenkette (Abbildung 16.).

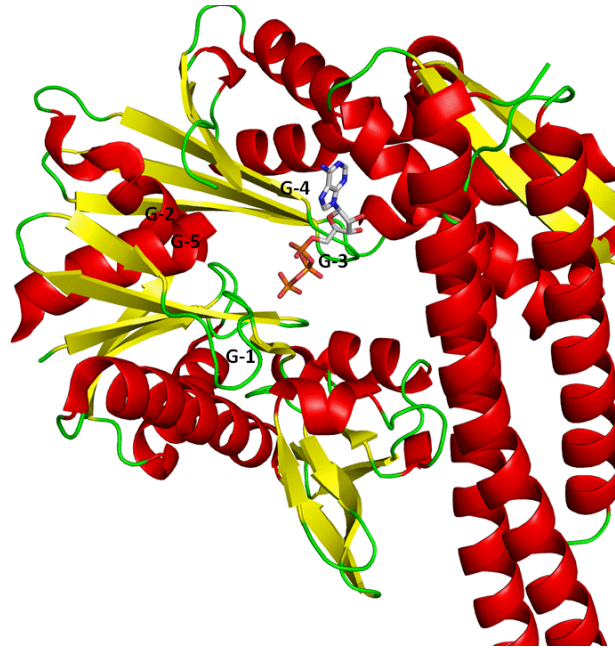


**Abbildung 15.** MutL als Beispiel einer GHL ATPase (pdb: 1B62), Farbe des Enzyms nach Sekundärstruktur:  $\alpha$ -Helices (rot),  $\beta$ -Stränge (gelb); Schleifen (grün), Kohlenstoffatome von GDP (grau), Sauerstoffatome (rot), Stickstoffatome (blau), Phosphoratome (orange),  $Mg^{2+}$  (dunkelgrau).

Zur Familie der GHL ATPasen gehören beispielsweise HSP90, MutL, PMS2 und DNA Gyrase B.<sup>[112-115]</sup> Sie binden die Nukleotide auf andere Art und Weise, teilen die gleiche linksgängige  $\beta$ - $\alpha$ - $\beta$ -Faltung und besitzen vier konservierte Sequenzmotive. Für MutL können G-1 (EXXXNXXD) und die konservierten Glycine aus G-3 (GXXGX[G/A]) Wasserstoffbrückenn mit den Phosphatgruppen eingehen. Die Seitenkette des konservierten Asparts aus G-2 (DXGXG) liegt in der Nähe des 6-NH<sub>2</sub> der Adeninbase. G-4 (GT) befindet sich auf der anderen Seite des Adeninsystems (Abbildung 15).

## 1. Theoretischer Teil

Die Actin-artigen ATPasen, zu denen neben  $\beta$ -Actin noch HSP70 und FtsA gehören, weisen eine komplexere Bindungstasche auf.<sup>[116]</sup> Das Nukleotid bindet in einer Spalte, die sich zwischen zwei Domänen befindet. Zwei  $\beta$ -Haarnadeln und eine Schleife mit konservierten Aminosäuren, die so genannte Actin-Faltung, treten jeweils mit den Phosphatgruppen und dem Adeninsystem in Kontakt. Die Faltung besteht aus fünf konservierten Motiven, die den Großteil der Sekundärstrukturelemente umfassen (Abbildung 16).



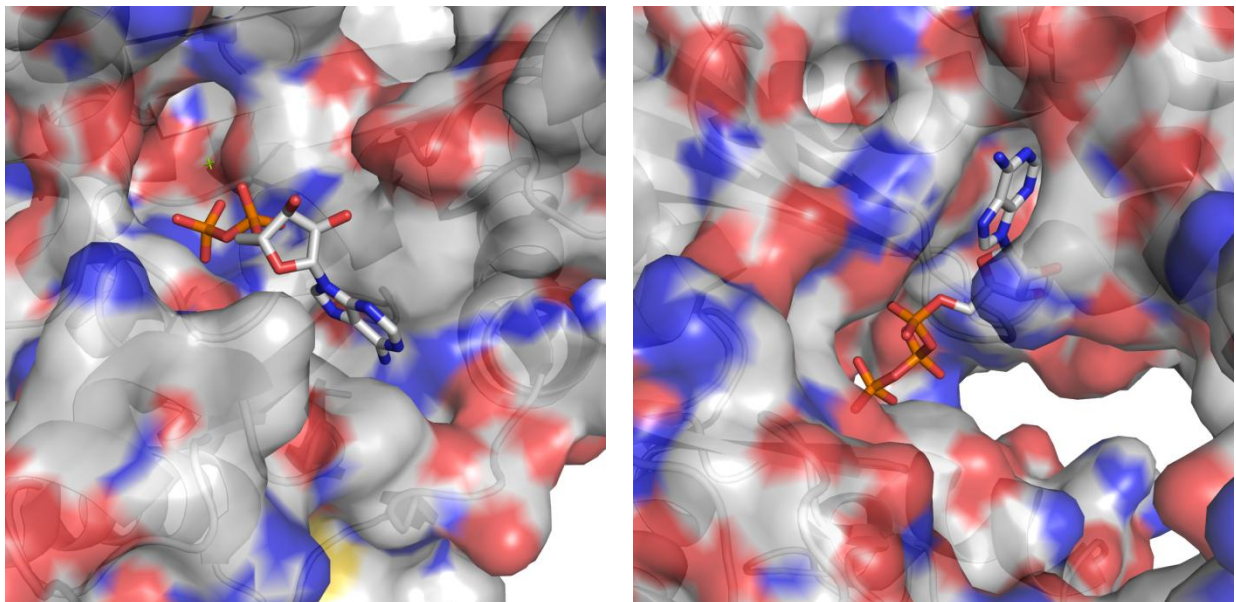
**Abbildung 16.** HSC70, ein Homolog zu HSP70 als Beispiel einer Actin-artigen ATPase (pdb: 3FZF), Farbe des Enzyms nach Sekundärstruktur:  $\alpha$ -Helices (rot),  $\beta$ -Stränge (gelb); Schleifen (grün), Kohlenstoffatome von GTP (grau), Sauerstoffatome (rot), Stickstoffatome (blau), Phosphoratome (orange).

Die strukturell ähnlichen Motive G-1 und G-3 befinden sich in der Nähe der Phosphatgruppen mit den jeweils konservierten Sequenzen ([D/E]XG) und (DXGX[G/T]). Die konservierten Glycine sind an der Ausbildung der engen  $\beta$ -Haarnadeln beteiligt und bieten durch ihren geringen sterischen Anspruch ausreichend Platz für das  $\beta$ - und  $\gamma$ -Phosphat des ATPs. G-1 und G-3 werden durch eine Verbindungsdomäne G-2 verknüpft, in der die Sequenz ([Q/E]XXX[A/S]) zu finden ist. Das Metallion, zumeist  $Mg^{2+}$ , das an gebundenes ATP koordiniert, kann mit den konservierten Aspart-Seitenketten von G-1 und G-3 und mit Glycin beziehungsweise Glutamat aus G-2 günstige Wechselwirkungen eingehen. Auf G-3 folgt G-4, die Adenosin-Bindungsdomäne mit konservierter (GG)-Sequenz. Das amidische NH des ersten Glycin bildet eine Wasserstoffbrücke zum  $\alpha$ -Phosphat aus und die darauf folgende Aminosäuresequenz steht in direktem Kontakt zum Adeninsystem. Das invariante Glycin aus der Verbindungsdomäne G-5 ist zusammen mit [Q/E] aus Verbindungsdomäne G-2 an einem engen Helix/Helix-Kontakt beteiligt, der die Eigenschaft einer Interdomänen-Scharnierregion aufweist und in den Kristallstrukturen von Actin und HSP70 geschlossen vorliegt.<sup>[116]</sup>



### 1.2.2 Orientierung und Konformation der Nukleotide innerhalb der aktiven Taschen

Trotz der unterschiedlichen Faltungen der vielen Nukleotid-bindenden Enzyme weisen diese eine Gemeinsamkeit auf, die Fähigkeit Nukleotide zu hydrolisieren. Deren Bindung innerhalb der aktiven Tasche erfolgt dabei auf vielfältige Weise, begründet auf unterschiedlichsten Beiträgen, die zur Affinität beitragen. Die Orientierung der Nukleobase stellt dabei ein erstes Kriterium dar. Im Fall der zuvor beschriebenen ATPase-Faltungen bindet ATP bei den meisten Enzymen so, dass die exocyclische Aminogruppe in die aktive Tasche hinein gerichtet ist.<sup>[105]</sup> Dies ermöglicht die Ausbildung der Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Purinring und Enzym am besten. Die Nukleotide sind dabei, abhängig vom Enzym, zu einem unterschiedlichen Grad vom Lösungsmittel abgeschirmt. Eine Ausnahme stellen somit HSP70, FtsA und  $\beta$ -Actin, allesamt Vertreter mit Actin-artiger Faltung dar, bei denen die exocyclische Aminogruppe in Richtung des Lösungsmittels ausgerichtet ist (Abbildung 17).



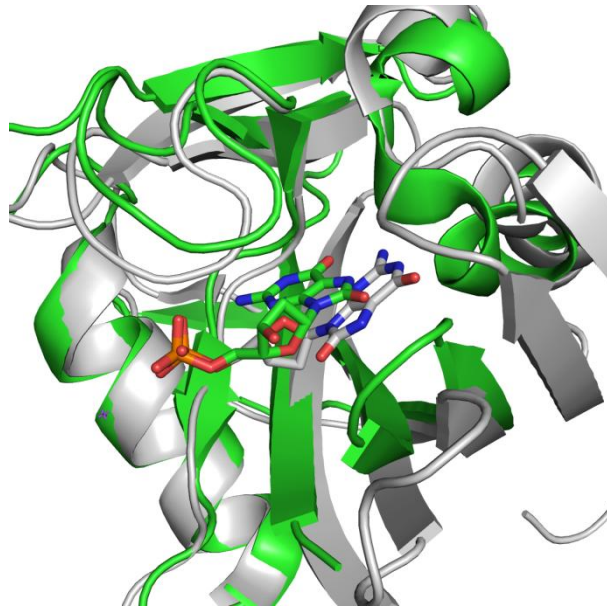
**Abbildung 17.** Unterschiedliche Orientierung der Adeninbase bezüglich der Ausrichtung der exocyclischen Aminogruppe. Links: ADP gebunden in der aktiven Tasche von KSP mit exocyclischer Aminogruppe in Richtung aktiver Tasche orientiert (pdb: 3ZCW); Rechts: ATP gebunden in der aktiven Tasche von HSC70 mit Ausrichtung der 6-NH<sub>2</sub> in Richtung Lösungsmittel (pdb: 3FZF); Darstellung der Kohlenstoffatome in grau, der Sauerstoffatome in rot, der Stickstoffatome in blau und der Phosphoratome in orange.

Ein weiteres Beispiel für die unterschiedliche Orientierung der Nukleobase wird beim Vergleich der Co-Kristallstrukturen der beiden verwandten Enzyme MutT und MTH1 deutlich. Sie gehören beide der Nudix-Hydrolase-Überfamilie an und katalysieren die Hydrolyse von 8-Oxo-dGTP zum Monophosphat. Dabei weisen sie nur eine geringe Sequenzhomologie von 21% auf. Die Position und Orientierung der 8-Oxo-Guaninbase unterscheidet sich mit Auswirkungen auf die Substrat-Enzym-Wechselwirkungen, die keine strukturelle Konservierung aufweisen. Desweiteren bewirkt bei MutT die Bindung von 8-Oxo-dGMP eine strukturelle Veränderung, die möglicherweise für die Substratbindung



## 1. Theoretischer Teil

wichtig ist, während MTH1 schon für die Substratbindung vorausgerichtet zu sein scheint (Abbildung 18).<sup>[117]</sup>



**Abbildung 18.** Überlagerung der Co-Kristallstrukturen von MutT (grün, pdb: 3A6T) und MTH1 (grau, pdb: 3ZR0) jeweils mit gebundenem 8-Oxo-dGMP. Die Kohlenstoffatome sind im Fall von MutT in grün, bei MTH1 in grau, Sauerstoffatome in rot, Stickstoffatome in blau und Phosphoratome in orange dargestellt.

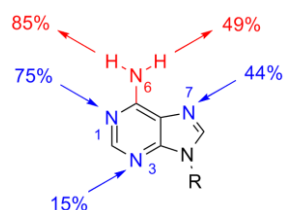
Bei der Betrachtung der unterschiedlichen Bindung von 8-Oxo-dGMP ist auffallend, dass die Position des  $\alpha$ -Phosphats trotz der unterschiedlichen Orientierung der oxidierten Guaninbase im konservierten katalytischen Bereich übereinstimmt. Diese Tatsache ist auf die Eigenschaft der Nukleotide zurückzuführen, verschiedene Konformationen anzunehmen.<sup>[118]</sup> Bei der Ausrichtung der Riboseeinheit unterscheidet man zwischen *syn*- und *anti*-Konformation, die sich etwa um einen Torsionswinkel von  $180^\circ$  um die N-glykosidische Bindung unterscheiden: Bei MutT bindet 8-Oxo-dGMP dabei in *syn*-, bei MTH1 in *anti*-Konformation.

Bei Untersuchungen an ATPasen zeigte sich, dass die Mehrzahl der Enzyme Nukleotide in *anti*-Konformation binden, da in diesem Fall erstens die sterische Hinderung zwischen Nukleobase und Riboseeinheit mit den Phosphatresten verringert wird und das Nukleotid zweitens eine ausgedehntere Struktur annimmt, die mehr Wechselwirkungen mit dem Enzym erlaubt.<sup>[118]</sup> Der Ribosering wies dabei eine etwa gleiche Verteilung zwischen C-2'-endo- und C-3'-endo-Konformation auf, im Einklang mit ihrer energetischen Gleichwertigkeit.<sup>[119]</sup> Die Konformation der Phosphatreste wurde ebenfalls betrachtet. Auch in diesem Fall stellt die ausgedehnte Konformation die Mehrheit dar, aus ähnlichen Gründen wie bei der *syn*- und *anti*-Konformation. Nur die untersuchten Vertreter der GHF ATPasen, HSP90, MutL, PMS2 und DNA Gyrase B, binden Nukleotide mit gefalteter Konformation der Phosphatreste.<sup>[105]</sup>

## 1. Theoretischer Teil

### 1.2.3 Betrachtung der Nukleotid-Enzym-Wechselwirkungen

Das Auftreten verschiedener Orientierungen und Konformationen der Nukleotide innerhalb der Nukleotidbindungstaschen hat zur Folge, dass unterschiedliche Komponenten an den Nukleotid-Enzym-Wechselwirkungen beteiligt sind. Die Wechselwirkungen zwischen Enzymen und den einzelnen Modulen der Nukleotide, der Nukleobase, der Riboseinheit und der Phosphatreste, wurden bereits untersucht. An der molekularen Erkennung der Phosphatreste, die meistens mit Metallionen assoziiert vorliegen, sind einige bekannte Sequenzmotive beteiligt, wie beispielsweise die WALKER-A- und -B-Motive, sowie die Kinase-1- und Kinase-2-Motive.<sup>[108]</sup> Für ATP, ADP und FAD wurden ebenfalls konservierte Positionen für die Ribose-Erkennung ausgemacht, bei denen wasservermittelte Wechselwirkungen von großer Bedeutung zu sein scheinen. Die Ribose-Einheit befindet sich im Allgemeinen in einer recht hydrophilen Umgebung, wobei besonders O-2' und O-3', jedoch weniger O-4' und O-5', an direkten und indirekten Wasserstoffbrückenbindungen beteiligt sind. In einigen Fällen legt die Nähe von hydrophoben Aminosäureseitenketten die Vermutung nahe, dass auch hydrophobe Wechselwirkungen an der Ribose-Erkennung beteiligt sein können. Das Hauptaugenmerk der Nukleotid-Erkennung liegt auf der Analyse von Nukleobase-Enzym-Wechselwirkungen, da diese Region innerhalb der Enzyme die Substratspezifität bestimmt und weniger konserviert vorliegt.<sup>[120-122]</sup> Adenin besitzt mit seiner exocyclischen Aminogruppe zwei Wasserstoffbrückendonor- und drei Akzeptorpositionen N-1, N-3 und N-7. In einer Untersuchung von 68 Adeninnukleotid-bindenden Enzymen<sup>[123]</sup> wurde gezeigt, dass diese zu einem sehr unterschiedlichen Grad an der Ausbildung von Wasserstoffbrücken zum Protein beteiligt sind. Während die exocyclische Aminogruppe und N-1 am häufigsten an Wasserstoffbrückenbindungen beteiligt sind, nimmt N-3 in nur 15% der untersuchten Fälle an einer Wasserstoffbrücke teil (Abbildung 19).

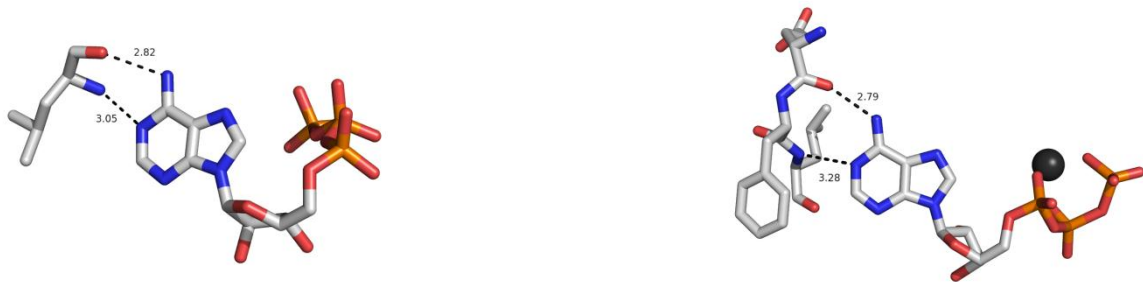


**Abbildung 19.** Anteil der ausgebildeten Wasserstoffbrücken zwischen Adenin-Ring und Protein bei 68 untersuchten Proteinen. Wasserstoffbrücken-Donor (6-NH<sub>2</sub>) in rot, Wasserstoffbrücken-Akzeptoren (N-1, N-3, N-7) in blau.

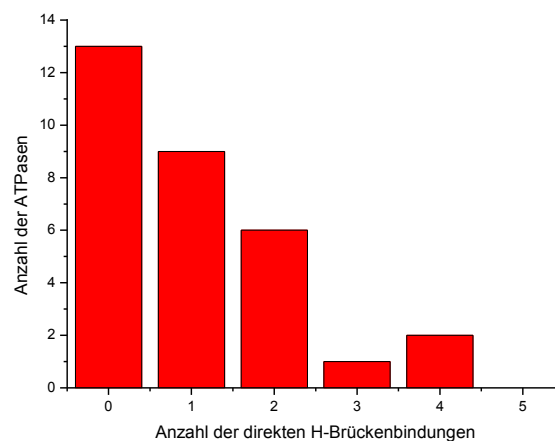
Auch bei den Adenin-Enzym-Wechselwirkungen spielen wasservermittelte Wechselwirkungen eine Rolle und es besteht eine inverse Korrelation zwischen der Anzahl der Adenin-Enzym- und Adenin-Wasser-Wasserstoffbrückenbindungen. Ein spezifisches Bindungsmuster für Adenin wird durch zwei Wasserstoffbrückenbindungen zwischen N-1, N-6 und drei aliphatischen Resten gebildet. Die Wasserstoffbrücken zwischen N-1 und N-6 mit dem Proteinerückgrat können entweder über das Rückgrat einer Aminosäure (N<sub>i</sub>-O<sub>i</sub>-Motiv) oder über das Rückgrat dreier benachbarter Aminosäuren (N<sub>i</sub>-O<sub>i-2</sub>-Motiv) erfolgen

## 1. Theoretischer Teil

(Abbildung 20).<sup>[123]</sup> In manchen Fällen dient eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem polarisierten C-2-Wasserstoffatom und dem Protein zur Unterscheidung der Adenin- von der Guaninbase aufgrund sterischer Gegebenheiten. Bei einer Untersuchung von 31 ATPasen wurde deutlich, dass die Mehrzahl von ihnen nur eine oder keine direkte Wasserstoffbrücke zwischen Adenin und der aktiven Tasche aufweist (Abbildung 21).<sup>[105]</sup>



**Abbildung 20.** Ausbildung der Wasserstoffbrückenbindungen zwischen ATP und Protein im Falle des  $N_1-O_1$ -Motivs (links, pdb: 1B8A) und des  $N_1-O_{1.2}$ -Motivs (rechts, pdb: 1HCK), Darstellung der Kohlenstoffatome in grau, der Sauerstoffatome in rot, der Stickstoffatome in blau, der Phosphoratome in orange und des  $Mg^{2+}$  in dunkelgrau.



**Abbildung 21.** Übersicht der direkten Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Purinring und der untersuchten ATPasen. Als Kriterium für die Wasserstoffbrücken wurde ein Donor-Akzeptorwinkel  $>90^\circ$  und ein Donor-Akzeptor-Abstand von höchstens 3.3 Å zugrunde gelegt.

## 1. Theoretischer Teil

Neben Wasserstoffbrückenbindungen tragen hydrophobe Wechselwirkungen, wie  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen und Kation- $\pi$ -Wechselwirkungen, zu einem beträchtlichen Teil zur Adeninbindung bei.<sup>[123,124]</sup> Die daran beteiligten Seitenketten weisen in ihrer Anzahl und Art eine große Bandbreite auf und bilden oft eine hydrophobe Tasche, die die Adeninbase umgibt. Die  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen zwischen dem heteroaromatischen System und aromatischen Seitenketten von F, Y und W treten nach einer Untersuchung aus dem Jahr 2004 relativ ausgeglichen in T-förmiger- und parallel verschobener Konfiguration auf, die als energetisch gleichwertig anzusehen sind. Beinahe ebenso häufig wie  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen (65% der untersuchten Fälle) sind Kation- $\pi$ -Wechselwirkungen zwischen Adenin und positiven Seitenketten von Lysin und Arginin zu beobachten (59% der Fälle). Die positiv geladenen Lysin-Seitenketten treten mit Adenin zusätzlich häufig über eine Wasserstoffbrücke mit N-7 in Kontakt. Die Arginin-Seitenketten, die mit ihren konjugierten Guanidiniumgruppen, parallel zum  $\pi$ -System ausgerichtet, vorzugsweise ober- oder unterhalb des Adenins platziert sind, gehen zusätzlich  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen ein (Abbildung 22).



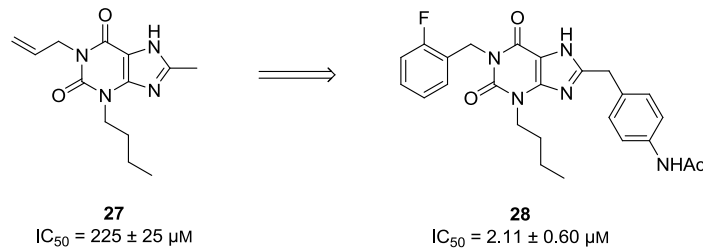
**Abbildung 22.** Wasserstoffbrückenbindung zwischen K-Seitenkette und N-7 von ADPNP (links, pdb: 1IA9) und  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkung zwischen R-Seitenkette und dem Adeninsystem von AMP (rechts, pdb: 12AS), Darstellung der Kohlenstoffatome in grau, der Sauerstoffatome in rot, der Stickstoffatome in blau, der Phosphoratome in orange.

Aufgrund der generell schlechten Bioverfügbarkeit und geringen Stabilität von phosphathaltigen Verbindungen, muss das Inhibitor-Design von kompetitiven Inhibitoren berücksichtigen, dass die Phosphatgruppen der Nukleotide einen beträchtlichen Anteil an der Affinität haben. Zur Kompensation dieses Verlustes müssen zusätzliche Wechselwirkungen zwischen Inhibitor und Enzym vorhanden sein. Dies kann durch die Belegung unbesetzter Kavitäten innerhalb der aktiven Tasche realisiert werden. Bei der Untersuchung von CHÈNE wurden in einer Auswahl von 31 ATPasen Taschen mit Volumina im Bereich von  $27 \text{ \AA}^3$  bis  $140 \text{ \AA}^3$  identifiziert, die den Größen einer Methylgruppe bis hin zur Naphthylgruppe entsprechen. Für ATPasen, die keine solcherlei Kavitäten besitzen, sollte sich die Entwicklung potenter und selektiver Inhibitoren schwieriger gestalten.<sup>[105]</sup>

## 1. Theoretischer Teil

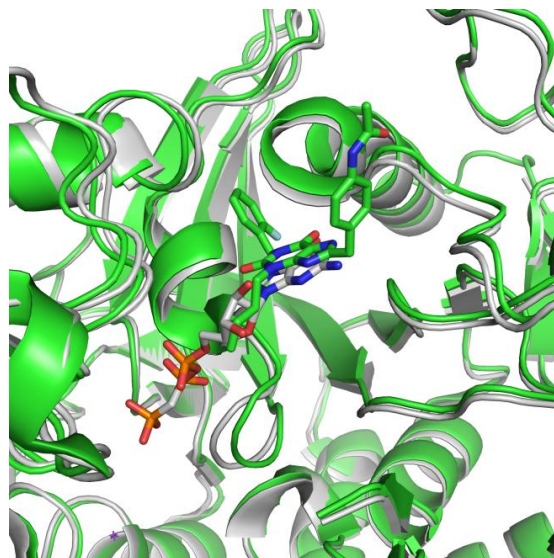
### 1.2.4 Kompetitive Inhibitoren für Nukleotid-bindende Enzyme

Untersuchungen von FOLEY *et al.* beschreiben Xanthin-basierte Inhibitoren als erste Beispiele für GTP-kompetitive Inhibitoren der cytosolischen Phosphoenolpyruvat Carboxykinase (PEPCK), die den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Gluconeogenese katalysiert.<sup>[125,126]</sup> Somit könnten PEPCK-Inhibitoren in der Diabetes-Therapie eingesetzt werden. Durch Untersuchungen zu Struktur-Wirkungs-Beziehungen konnte die Aktivität von **28** ( $2.11 \pm 0.60 \mu\text{M}$ ) im Vergleich zur Ausgangsverbindung **27** mit einem  $\text{IC}_{50}$ -Wert von  $225 \pm 25 \mu\text{M}$  um mehr als zwei Größenordnungen verbessert werden (Abbildung 23).



**Abbildung 23.** Strukturformeln der PEPCK-Inhibitoren **27** und **28**.

Mit Hilfe einer Co-Kristallstruktur wurde bewiesen, dass **28** analog zum Guanosinsystem von GTP in der gleichen Spalte in der Nähe der Proteinoberfläche von PEPCK bindet. Beim Vergleich des Bindungsmodus von **28** und einem nicht-hydrolysierbaren GTP-Analog wird jedoch deutlich, dass sich die Orientierung des Xanthin-Systems von der des Guanin-Systems unterscheidet (Abbildung 24).

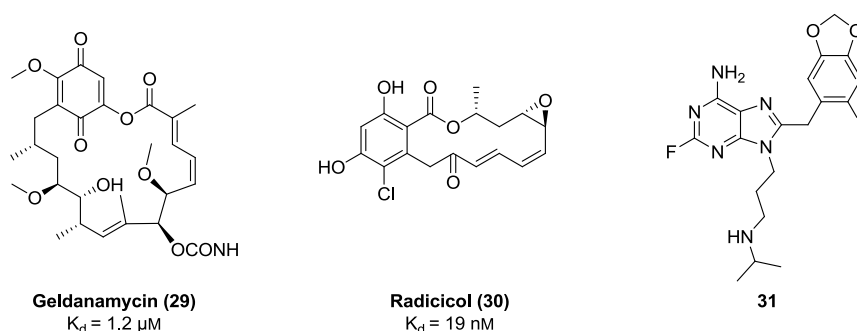


**Abbildung 24.** Vergleich der Bindungsmodi von **28** (grün, pdb: 1NHX) und einem GTP-Analogen (grau, pdb: 1KHE) in der aktiven Tasche von humanem PEPCK durch Überlagerung. Die Kohlenstoffatome sind jeweils in grün beziehungsweise grau, Sauerstoffatome in rot, Stickstoffatome in blau und Phosphoratome in orange dargestellt.

## 1. Theoretischer Teil

Die unterschiedliche Orientierung lässt sich auf die verschiedenen Muster der Wasserstoffbrückendonoren und -akzeptoren zurückführen, so dass die beiden Liganden zwei Wasserstoffbrücken zu den gleichen Aminosäuren ausbilden. Außerdem sind die Ebenen der beiden heteroaromatischen Systeme leicht verschoben und gekippt. Sie gehen dennoch die gleichen  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen mit F-Seitenketten ein. Bei Purin-Antagonisten von Adenosin-Rezeptoren und CDK2 wurde ebenfalls von einer Rotation im Vergleich zum natürlichen ATP-Substrat berichtet.<sup>[127-129]</sup>

Vertreter der GHL-ATPasen bieten strukturell, durch große unbesetzte Taschen innerhalb der Nukleotidbindungsstelle, vielversprechende Möglichkeiten potente, kompetitive Inhibitoren zu entwickeln.<sup>[105]</sup> Ein Mitglied dieser Klasse, das molekulare Chaperon HSP90, unterstützt die korrekte Faltung anderer Proteine und verhindert somit deren zellulären Abbau. Unter diesen Proteinen befinden sich einige Onkogene, so dass die Inhibierung von HSP90 insgesamt einen antiproliferativen Effekt bewirkt. Inhibitoren von HSP90 könnten somit einen Einsatz in der Krebstherapie finden. Das Benzochinon-Ansamycin-Antibiotikum Geldanamycin (**29**) bindet innerhalb der ATP-Bindungstasche von HSP90 ( $K_d = 1.2 \mu\text{M}$ ).<sup>[130,131]</sup> Ein weiteres Antibiotikum, Radicol (**30**), bindet noch stärker als **29** an die ATP-Bindungstasche von HSP90 ( $K_d = 19 \text{ nM}$ ).<sup>[132]</sup> **29** und **30** inhibieren jedoch auch andere Vertreter der GHL-ATPasen.<sup>[133,134]</sup> Desweiteren weisen sie weitere Mängel auf: Halbsynthetische Derivate von **29** sind teuer in der Herstellung, ihre Formulierung gestaltet sich als schwierig und sie besitzen eine geringe orale Bioverfügbarkeit. Diese stellt neben der schlechten Löslichkeit von halbsynthetischen Derivaten von **30** die größten Defizite dar. Daher wird an Purin-Derivaten, wie **31**, mit alternativem Inhibitor-Design geforscht (Abbildung 25).<sup>[135,136]</sup>

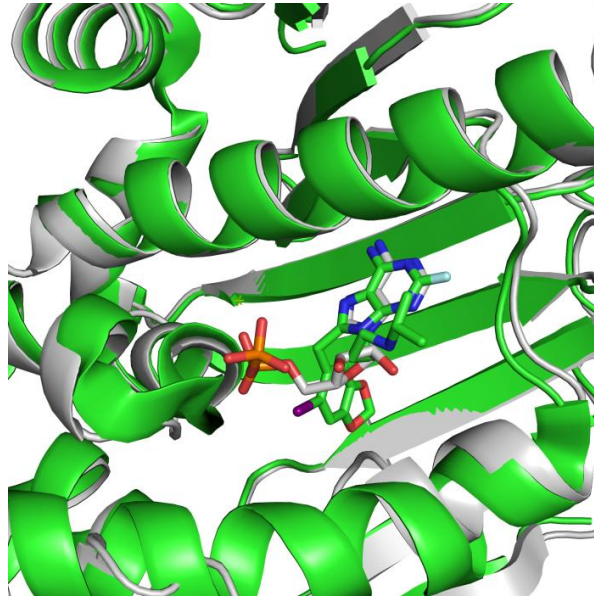


**Abbildung 25.** Strukturformeln der HSP90-Inhibitoren Geldanamycin (**29**), Radicol (**30**) und des Purin-Derivats **31**.

Die Purin-basierten Inhibitoren wurden unter Berücksichtigung der Co-Kristallstrukturen von HSP90 mit den jeweiligen Naturstoffen beziehungsweise ATP entworfen und sollten die C-förmige Konformation von Geldanamycin nachahmen. Dabei sollte der Adeninring in der Scharnierregion analog zum Bindungsmodus von ATP binden.<sup>[137]</sup> Eine erhaltene Co-Kristallstruktur von HSP90 mit **31** bestätigt die Bindung innerhalb der N-terminalen Domäne und von HSP90 und durch Vergleich mit der Co-Kristallstruktur von ADP innerhalb der ATP-

## 1. Theoretischer Teil

Bindungstasche konnte gezeigt werden, dass sie sich im Bindungsmodus nicht unterscheiden (Abbildung 26).



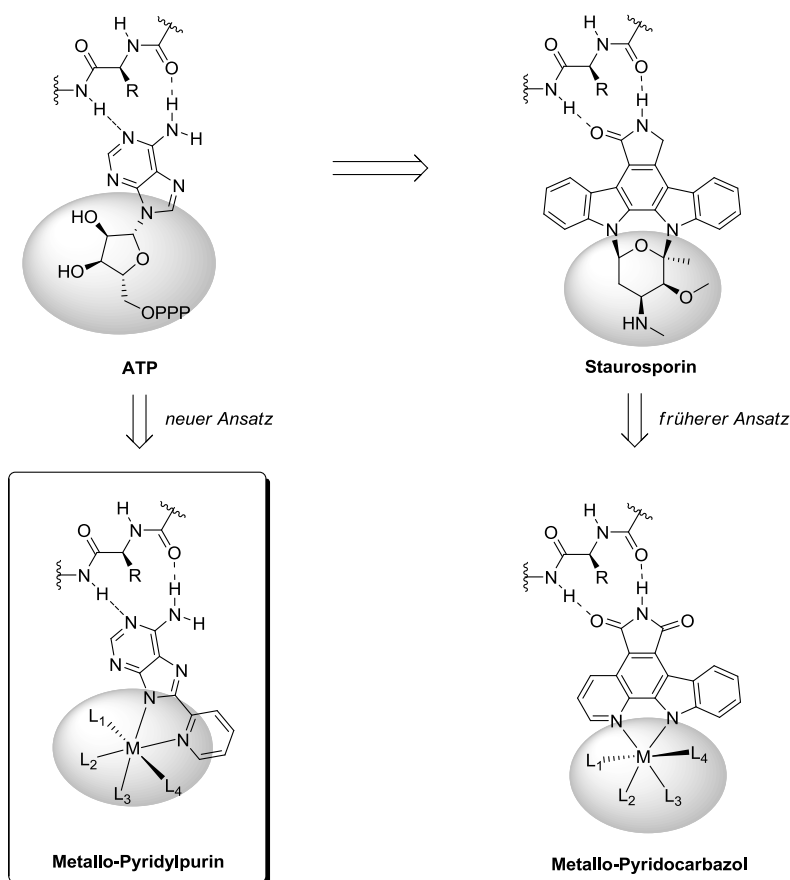
**Abbildung 26.** Vergleich der Bindungsmodi von **31** (grün, pdb: 2H55) und ADP (grau, pdb: 1BYQ) in der N-terminalen HSP90-Domäne durch Überlagerung. Die Kohlenstoffatome sind jeweils in grün beziehungsweise grau, Sauerstoffatome in rot, Stickstoffatome in blau und Phosphoratome in orange dargestellt.

## 1. Theoretischer Teil



## 2. Aufgabenstellung

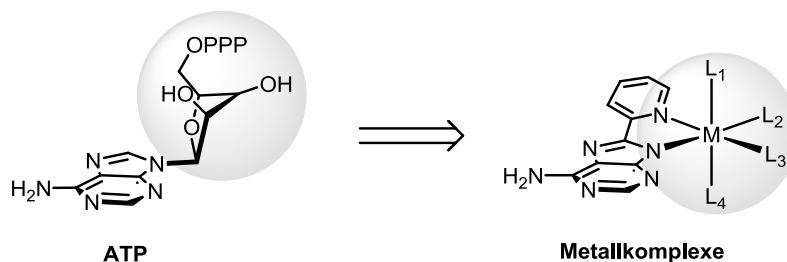
Die Arbeitsgruppe MEGGERS befasst sich unter anderem mit der Untersuchung inerter Metallkomplexe als potente und selektive Enzyminhibitoren. Im Fokus der Forschung lag zunächst die Familie der Protein- und Lipidkinasen, der größten Enzymklasse im menschlichen Körper. Hier konnte eindrucksvoll gezeigt werden, dass Metallkomplexe mit dem Pyridocarbazol-Pharmakophorliganden, die sich strukturell vom Naturstoff Staurosporin, einem potenten, aber unselektivem Kinaseinhibitor ableiten, ebenfalls potente, aber zudem hochselektive Inhibitoren darstellen können. Die Verwendung von Chinolinmaleimid-, Pyridyl-naphthalimid- und Pyridylphthalimid-Pharmakophorliganden zur Darstellung von Kinaseinhibitoren stellte einen ersten Schritt zur Aufweitung dieses Konzepts dar. Um seine Allgemeingültigkeit zu untersuchen ist die Adressierung weiterer Enzymklassen Gegenstand aktueller Forschung. Da die genannten Metallkomplexe allesamt ATP-kompetitive Inhibitoren darstellen, liegt der Schluss nahe, dass andere Nukleotid-abhängige Enzyme ebenfalls potentielle Ziele darstellen können. Um dieses Vorhaben zu realisieren, sollte die Darstellung von Metallkomplexen erfolgen, deren Ligandendesign sich nicht von der Struktur des Staurosporins ableiten, sondern von der Struktur der Nukleotide, da diese die natürlichen Co-Substrate dieser Enzymklasse darstellen (Schema 6).



**Schema 6.** Vergleich der Bindungssituation der Substrate und der abgeleiteten Metallkomplexe in der Enzymtasche. Potentielle Wasserstoffbrückenbindungen sind durch gestrichelte Linien angedeutet. Die grauen Ellipsen heben die Positionen der Kohlenhydratreste, beziehungsweise der Metallfragmente vor.

## 2. Aufgabenstellung

Für das Ligandendesign wurden zwei Grundvoraussetzungen festgelegt: Zum Einen die Nachahmung der strukturellen Eigenschaften der Purinbasen, zum Anderen sollten es sich um zweizählige Liganden handeln, die in der Lage sind stabile Metallkomplexe zu bilden. Diese Voraussetzungen führen zu einem Design, das aus einem ausgedehnten heteroaromatischen Ringsystem und einer koordinierenden Gruppe aufgebaut ist. Ebenso wie im Metallo-Pyridocarbazol-System soll in den neu entwickelten Pharmakophorliganden-Systemen die räumliche Struktur des Kohlenhydratrestes durch die starren Metallfragmente imitiert werden (Schema 7).



**Schema 7.** Struktureller Vergleich von Adenosintriphosphat und der Metallkomplexe, die Lage des Riboserestes und der Metallzentren sind durch blaue Sphären verdeutlicht.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich zunächst mit dem Design und der Synthese der Pharmakophorliganden und Untersuchungen zur ihrer Koordinationschemie mit verschiedenen Metallfragmenten. Die Koordination des Metalls kann dabei über verschiedene Bindungsmodi, beispielsweise durch Koordination nach Deprotonierung eines sekundären Amins oder C-H-Aktivierung, erfolgen. Nach Identifizierung interessanter Zielproteine und Entwicklung von Enzymassays, soll durch Modifikationen sowohl am Pharmakophorliganden, als auch an den restlichen Liganden, eine Untersuchung der Struktur-Aktivitäts-Beziehung erfolgen. Diese können, gemeinsam mit kristallographischen Daten, zur Optimierung der Bindungseigenschaften der Inhibitoren genutzt werden. Zur Verdeutlichung der Vorteile dieses Konzepts könnte eine abschließende Abschätzung bezüglich der Selektivität eines ausgewählten Inhibitors herangezogen werden.

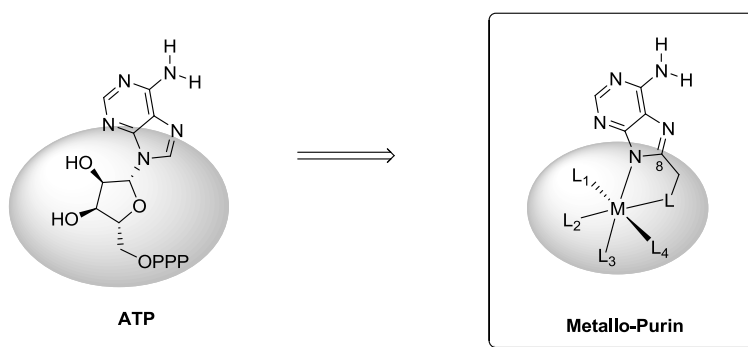
## 2. Aufgabenstellung

## 3. Eigene Arbeiten

### 3.1 8-(2-Pyridyl)purin-6-amin als Pharmakophorligand

#### 3.1.1 Ligandendesign

Im Gegensatz zu den bisherigen Kinaseinhibitoren, deren Ligandendesign früher ausnahmslos auf Varianten des Pyridocarbazols und somit strukturell inspiriert von Staurosporin beruhten,<sup>[71,138,139]</sup> konnten in jüngster Vergangenheit andere Pharmakophorliganden erfolgreich in das bestehende Konzept etabliert werden. So konnte durch die Arbeiten von SEBASTIAN BLANCK gezeigt werden, dass sich beispielsweise Metallo-Pyridyl-naphthalimide oder Metallo-Pyridylphthalimide ebenfalls als Kinaseinhibitoren eignen und dass die veränderte Positionierung des Metalls zur Adressierung anderer Kinasen des menschlichen Kinoms führt.<sup>[140,141]</sup> Um dem Anspruch gerecht zu werden in der vorliegenden Arbeit Inhibitoren für Nukleotid-bindende Enzyme zu schaffen, wurde das Ligandendesign an der Struktur der Nukleotide, ihrer natürlichen Substrate, orientiert. Für ihre Erkennung in der aktiven Tasche spielen mehrere Strukturelemente eine entscheidende Rolle: So treten wichtige Wechselwirkungen mit dem Heteroaromatensystem auf, daneben Wasserstoffbrückenbindungen sowohl zwischen Nukleobase und aktiver Tasche, als auch zwischen Riboseeinheit mit angehängten Phosphatresten und der Peripherie der aktiven Tasche.<sup>[105]</sup> Der Purin-basierte Ligand, der als Ausgangspunkt gewählt wurde, trägt diesen ersten beiden Arten von Wechselwirkungen Rechnung. Durch Einbringung eines Substituenten an C-8 des Purinsystems, der in der Lage ist eine koordinative Bindung zu einem Metallzentrum auszubilden, kann ein bidentater Pharmakophorligand generiert werden (Schema 8).

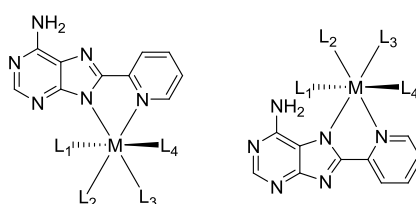


**Schema 8.** Ligandendesign des Purinsystems durch Nachahmung von ATP. Die Positionen der globulären Strukturelemente des ATPs (Riboseeinheit mit Phosphatresten) und der Metallkomplexe (Metallzentrum mit umgebenden Liganden) sind durch graue Ellipsen hervorgehoben; L: koordinierende Gruppe, L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>: umgebende Liganden.

Die Koordinierung des Metallzentrums erfolgt durch einen monoanionischen Pharmakophorliganden nach Deprotonierung von 7-NH. Die Position des Metallzentrums entspricht in etwa der Position der Riboseeinheit mit Phosphatresten des ATPs, so dass

### 3. Eigene Arbeiten

einige der Enzymtaschen der Nukleotid-bindenden Enzyme in dieser Region ausreichend Platz für die umgebenden Liganden zur Verfügung haben sollten. Zu Komplikationen im Koordinationsverhalten des Purinliganden könnte die Existenz zweier tautomerer Formen führen. Speziell nach Deprotonierung, kombiniert mit einer frei drehbaren koordinierenden Gruppe kann dies zur Bildung zweier regioisomerer Metallkomplexe führen (Abbildung 27). Im vorliegenden Fall wurde ein 2-Pyridylsubstituent an C-8 als koordinierende Gruppe gewählt. Zum Einen ist ihre Einführung synthetisch etabliert, da Palladium-katalysierte C-C-Bindungs-knüpfunen an C-8-Position in der Literatur beschrieben werden,<sup>[142-144]</sup> zum Anderen führt der –I-Effekt des Substituenten zu einer erhöhten Acidität der NH-Funktionalität, was zu einer erleichterten Deprotonierung führt und tendenziell in stabileren Metallkomplexen resultiert.

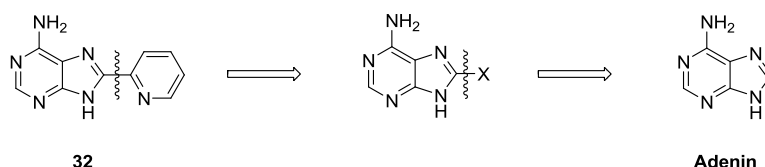


**Abbildung 27.** Struktur der beiden regioisomeren Metallo-Pyridylpurine.

### 3. Eigene Arbeiten

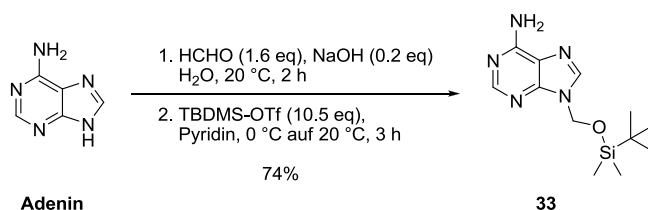
#### 3.1.2 Syntheseroute des 8-(2-Pyridyl)purin-6-amins (**32**)

Retrosynthetisch betrachtet ist der Pharmakophorligand, 8-(2-Pyridyl)purin-6-amin (**32**) ausgehend von kommerziell erhältlichem Adenin darstellbar. Die C-C-Bindungsknüpfung zwischen Adenin und dem 2-Pyridylfragment kann nach Einführung eines Halogens an C-8 erfolgen (Schema 9.).



**Schema 9.** Retrosynthetische Betrachtung der Synthese von **32** ausgehend von Adenin; X= Halogen.

Um die schlechte Löslichkeit von Adeninderivaten ohne Schutzgruppe an 6-NH<sub>2</sub>, 9-NH beziehungsweise 7-NH in organischen Lösungsmitteln zu umgehen, die die Reinigungsschritte beispielsweise per Säulenchromatographie erschweren, wurde eine bereits literaturbekannte vierstufige Synthesesequenz gewählt.<sup>[145,146]</sup> Dabei wurde in den ersten beiden Schritten eine *tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl-Schutzgruppe regiospezifisch an 9-NH eingeführt. Im ersten Teilschritt wurde mit Hilfe von wässrigem *para*-Formaldehyd und verdünnter Natriumhydroxidlösung eine Hydroxymethylgruppe gebildet, die im zweiten Teilschritt durch TBDMS-OTf in Pyridin geschützt wurde. Die Abtrennung vom Startmaterial erfolgte durch Waschen mit Wasser und mit Hilfe eines weiteren Waschschriffs mit Hexan ließen sich Verunreinigungen durch das Silylierungsreagenz entfernen. Somit konnte das Produkt **33** ohne säulenchromatographische Reinigung in einer Ausbeute von 74% im Multigrammmaßstab erhalten werden (Schema 10).

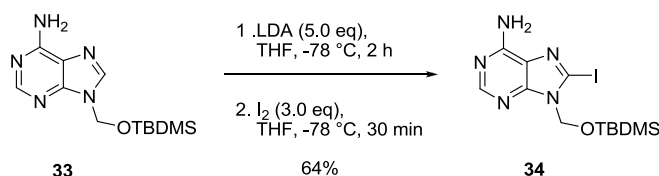


**Schema 10.** Zweistufige Schützung von Adenin.

Als einziger Nachteil der Schützung ist der relativ hohe Preis des eingesetzten Silylierungsreagenzes, TBDMS-OTf, zu nennen. Bei dessen Substitution durch das wesentlich billigere, aber unreaktivere TBDMS-Cl trat bei Raumtemperatur keine Reaktion auf. Bei Erwärmung entstanden laut Dünnschichtchromatographie mehrere Produkte, was die Substitution unrentabel macht. Diese Schutzgruppe bietet neben der erwähnten erhöhten Löslichkeit im Vergleich zu Adenin weitere Vorteile. Im Gegensatz zur Benzylschutzgruppe entsteht neben dem N-9- kein N-7-geschütztes Regioisomer und die Entschützung erfolgt

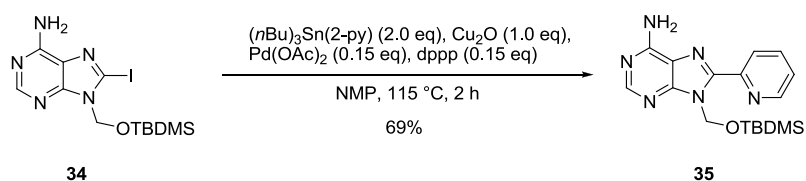
### 3. Eigene Arbeiten

quantitativ unter sauren Bedingungen. Dennoch zeigt die Schutzgruppe Kompatibilität zu den geplanten Folgereaktionen, da sie sowohl die Reaktionsbedingungen der SONOGASHIRA-Kupplung als auch der STILLE-Kupplung toleriert und Basen-Stabilität aufweist, was die Einführung eines Iod-Substituenten an C-8 erlaubt.<sup>[145]</sup> Diese erfolgte nach Deprotonierung von 8-C-H mit einem Überschuss an Lithiumdiisopropylamid bei -78 °C in Tetrahydrofuran und anschließender Reaktion mit I<sub>2</sub>. Somit konnte **34** in 64%-iger Ausbeute erhalten werden (Schema 11).



**Schema 11.** Selektive C-8-Iodierung des geschützten Purins **33**.

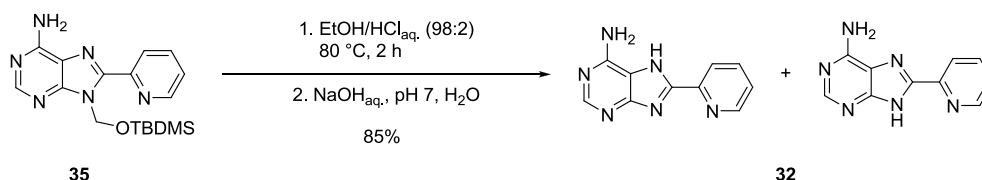
**34** stellt einen guten Kupplungspartner für Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen dar. Aufgrund der Nachteile von entsprechenden Bororganen, wie dem langsamen Transmetallierungsschritt, dem schnellen Zerfall über Protodeboronierung und der Luftempfindlichkeit,<sup>[147,148]</sup> wurde keine SUZUKI-Kupplung durchgeführt, sondern auf etablierte Zinnreagenzien zurückgegriffen, die als Kupplungspartner in STILLE-Reaktionen fungieren. Diese Pd-katalysierte Kreuzkupplung erwies sich zunächst als problematisch, da unter den getesteten Reaktionsbedingungen mit Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0)<sup>[149]</sup> als Katalysator, *N,N*-Dimethylformamid als Lösungsmittel und der beiden Zinnreagenzien 2-Trimethylstannylpyridin<sup>[150]</sup> und 2-Tri(*n*-butyl)stannylpyridin<sup>[151]</sup> keine nennenswerten Mengen des Kupplungsprodukts **35** isoliert werden konnten. Stattdessen konnte die dehalogenierte Ausgangsverbindung in größerer Menge isoliert werden. Diese Nebenreaktion ist für STILLE-Kupplungen von Guaninderivaten literaturbekannt und konnte dort durch Variation der Reaktionsbedingungen unterdrückt werden: Durch Zusatz von je einem Äquivalent Kupfer(I)oxid, Palladium(II)acetat, 1,3-Bis(diphenylphosphino)propan (dppp) als Katalysatorsystem und *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) als Lösungsmittel wurden die besten Ausbeuten berichtet.<sup>[142]</sup> Durch die Übertragung dieser Reaktionsbedingungen auf das Adeninsystem konnte **35** nach säulenchromatographischer Reinigung in einer Ausbeute von 69% isoliert werden (Schema 12).



**Schema 12.** STILLE-Kupplung zur Einführung des 2-Pyridylsubstituenten bei **34**.

### 3. Eigene Arbeiten

Nach erfolgreicher Einführung des 2-Pyridylsubstituenten musste die Entschützung erfolgen um zum finalen Pharmakophorliganden **32** zu gelangen. Diese gelang wiederum nach einer Literaturvorschrift, die die Säure-Empfindlichkeit der Schutzgruppe und die schlechte Löslichkeit ungeschützter Purinderivate ausnutzt.<sup>[145]</sup> Nach einstündigem Erhitzen unter Rückfluss in einer Mischung aus Ethanol und konzentrierter Salzsäure konnte das präzipitierte gelbliche Hydrochlorid-Salz, **32**\*HCl, des entschützten Liganden nach Waschen mit Ethylacetat in quantitativer Ausbeute erhalten werden. Dieses wurde für Komplexreaktionen, bei denen die Anwesenheit von Chlorid keinen negativen Einfluss hat, meistens direkt verwendet. Bei Reaktionen mit Metallvorläuferkomplexen, die semi-labile Liganden enthalten, die durch Chlorid ausgetauscht werden können, wurde das **32**\*HCl in Wasser gelöst und mit wässriger Natriumhydroxidlösung auf etwa pH 7 neutralisiert, wobei ein weißer Niederschlag entstand, der mit Wasser gewaschen wurde, um das entstandene Natriumchlorid abzutrennen. Der Neutralisations- und Waschschrift ging mit leichten Ausbeuteverlusten einher, so dass **32** als Gemisch zweier Tautomerer in einer Ausbeute von 85% erhalten wurde (Schema 13).

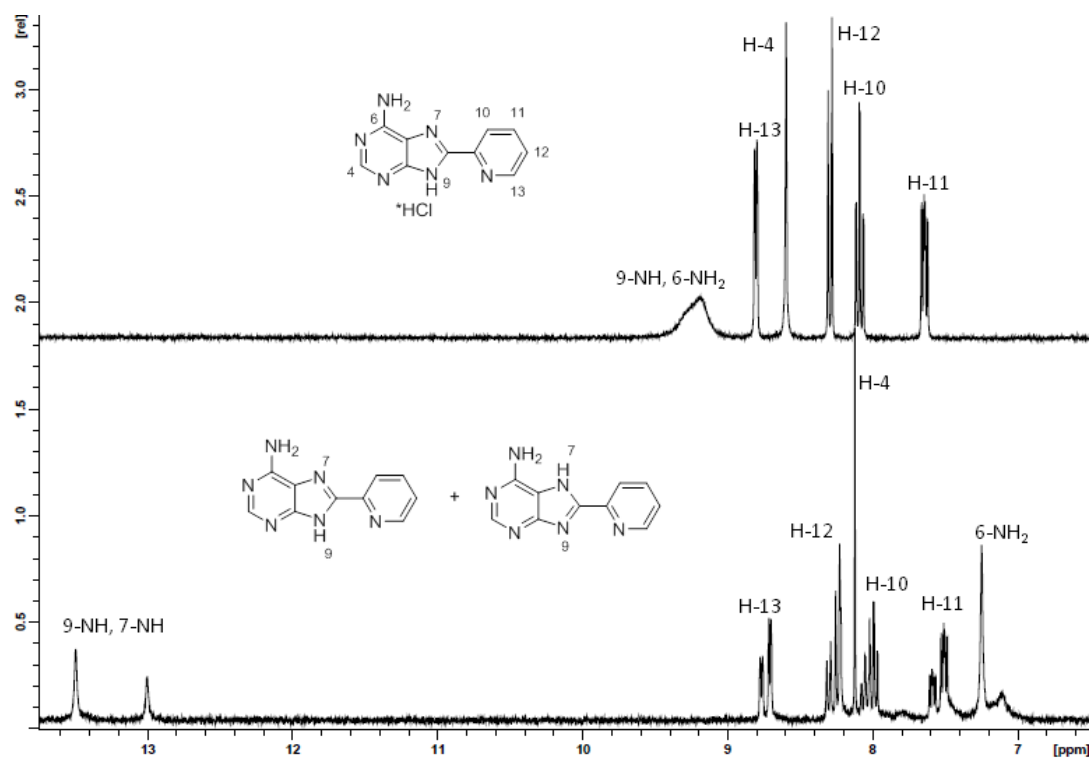


**Schema 13.** Entschützung zum finalen Pharmakophorliganden **32** in seinen beiden tautomeren Formen im Verhältnis 1:0.6 in DMSO-*d*<sub>6</sub>.

Ein erwähnenswerter Aspekt, der bei der Entschützung zu Tage tritt, ist beim Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von **32**\*HCl und **32** zu beobachten. Das Spektrum des Hydrochlorid-Salzes weist ein verbreitertes Signal für die 6-NH<sub>2</sub>- und NH-Gruppe bei 9.14 ppm mit einem Integralwert von 1.4 auf, zudem ist nur ein Signalsatz aromatischer Protonen zu beobachten. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **32** sind zwei Signale im Verhältnis 1:0.6 bei jeweils 13.50 ppm und 13.00 ppm erkennbar, sowie ein doppelter Signalsatz für die restlichen Signale. Dies spricht für das Vorliegen beider tautomerer Formen nach der Neutralisation (Abbildung 28).



### 3. Eigene Arbeiten



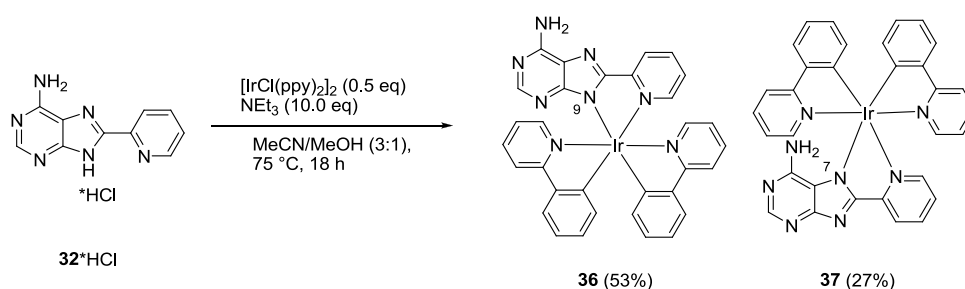
**Abbildung 28.** Vergleich der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren (300 MHz, 300 K) von  $\mathbf{32}^*\text{HCl}$  (oben) und  $\mathbf{32}$  (unten) in  $\text{DMSO}-d_6$ , nach Neutralisation sind die beiden Signalsätze der tautomeren Formen des Liganden im Verhältnis 1:0.6 beobachtbar.

### 3. Eigene Arbeiten

#### 3.1.3 Koordinationschemie des 8-(2-Pyridyl)purin-6-amins

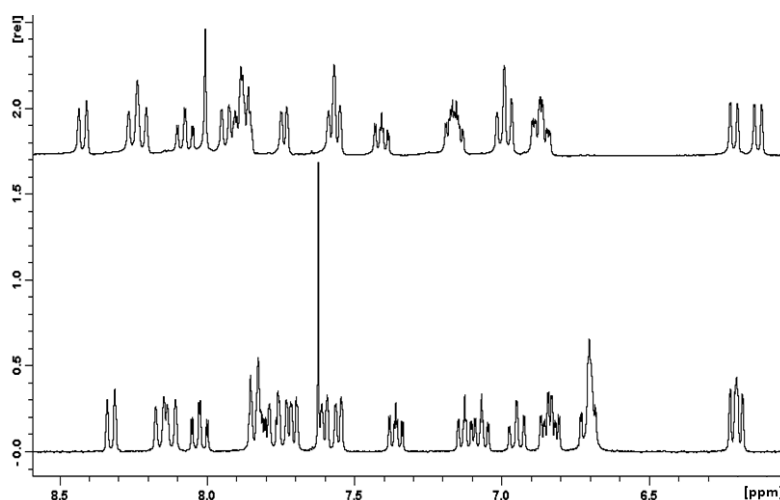
Nach erfolgreicher Ligandensynthese wurde das Verhalten des Purinpyridyls während Komplexierungsreaktionen mit Metallvorläuferkomplexen untersucht. Dabei wurde für Reaktionen mit Vorläuferkomplexen in der Regel das **32**\*HCl auf Grund seiner besseren Handhabbarkeit und Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln verwendet.

Bei der Reaktion des Hydrochlorid-Salzes mit dem dimeren Iridium-bis(phenylpyridin)-Vorläuferkomplex<sup>[152]</sup>, in einer Mischung aus Acetonitril und Methanol mit zehnfachem Basenüberschuss bei 75 °C, wurden laut DC-Kontrolle zwei neutrale Iridiumkomplexe gebildet, die nach Säulenchromatographie getrennt, in Ausbeuten von 53% (**36**) beziehungsweise 27% (**37**) als Enantiomerengemische isoliert werden konnten (Schema 14).



**Schema 14.** Reaktion von **32**\*HCl zu zwei regioisomeren Iridium-Komplexen **36** und **37**.

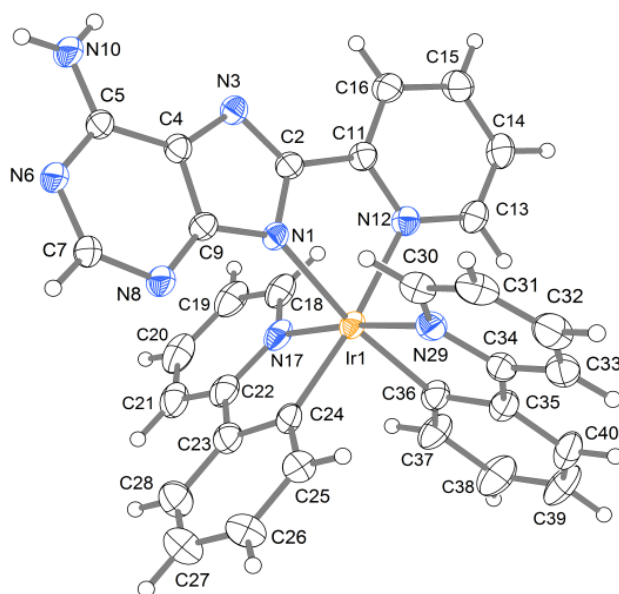
Die  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der beiden Iridium(III)-Komplexe unterscheiden sich nicht in der Anzahl ihrer Protonen, aber in der chemischen Verschiebung der Signale, was ein Zeichen für eine unterschiedliche chemische Umgebung der jeweiligen Protonen darstellt. Zusammen mit der Information, die aus dem Spektrum des neutralen Liganden (Abbildung 28, unten) gewonnen wurde, lässt sich der Schluss ziehen, dass jeweils ein N-9- und ein N-7-kordinierter Iridiumkomplex (**36** und **37**) gebildet wurde (Abbildung 29).



**Abbildung 29.** Unterschiedliche Verschiebungen der Signale in den  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren (300 MHz, 300 K) von **36** (unten) und **37** (oben) in  $\text{DMSO}-d_6$ .

### 3. Eigene Arbeiten

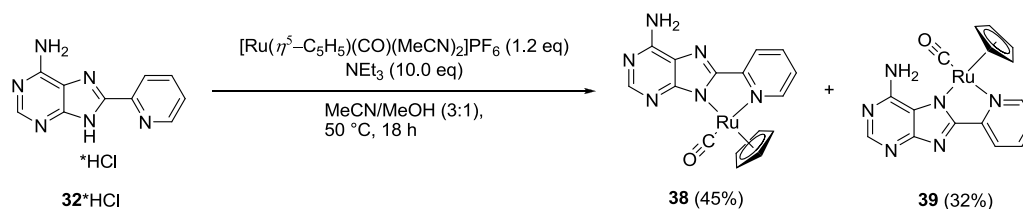
Vom Hauptprodukt **36** konnten, durch langsame Diffusion von Diethylether in eine Lösung des Iridiumkomplexes in Chloroform, Einkristalle erhalten werden, deren Qualität für röntgenkristallographische Untersuchungen ausreichend war. Die Kristallstruktur konnte von Dr. KLAUS HARMS aus der Kristallstrukturanalysen-Abteilung des Fachbereichs Chemie gelöst werden und verifizierte die Koordination des oktaedrischen Iridiumkomplexes über N-9 (Abbildung 30).



**Abbildung 30.** Röntgenstruktur von **36**, ORTEP-Zeichnung mit Schwingungsellipsoiden, die eine 50%-ige Aufenthaltswahrscheinlichkeit der Atome angeben.

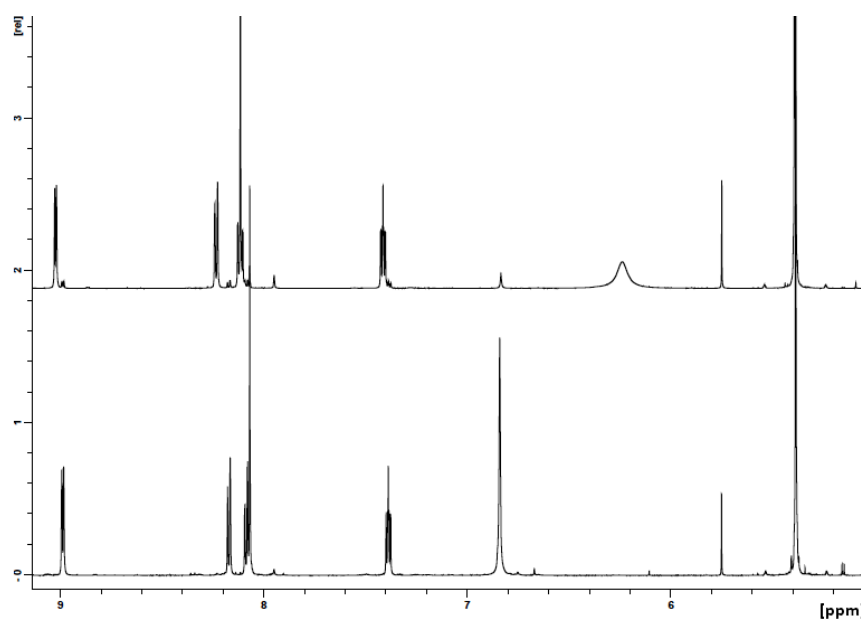
### 3. Eigene Arbeiten

Die Reaktion von **32**\*HCl mit einem Rutheniumvorläuferkomplex der neben einem  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5\text{-}$  Liganden, der drei Koordinationsstellen des Rutheniums besetzt, einen monodentaten CO-Liganden und zwei leicht austauschbare MeCN-Liganden enthält,<sup>[153]</sup> wurde ebenfalls in einem Gemisch bestehend aus Acetonitril und Methanol bei 50 °C durchgeführt (Schema 15).



**Schema 15.** Synthese der beiden regioisomeren Ruthenium( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$ )(CO)-Komplexe **38** und **39**.

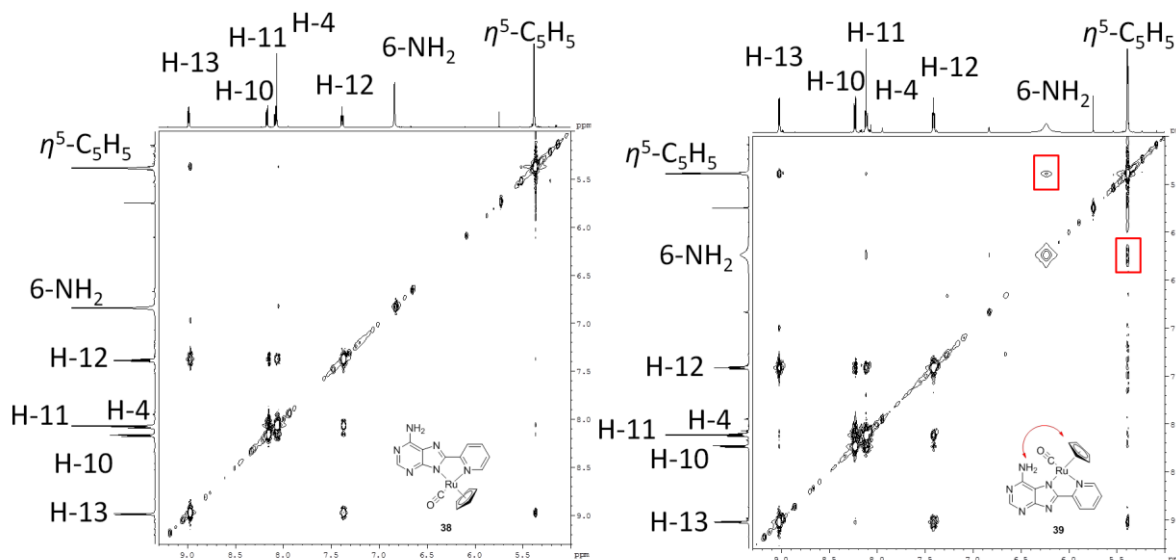
Auch in dieser Komplexbildungsreaktion wurde die Bildung von zwei Verbindungen per DC beobachtet. Die Trennung der beiden Halbsandwichkomplexe gelang auch in diesem Fall durch Säulenchromatographie. **38** konnte in einer Ausbeute von 45%, **39** in 32%-iger Ausbeute als Enantiomerenpaare isoliert werden. Der Vergleich der beiden  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren (Abbildung 31) wies erneut eine identische Anzahl von Protonen auf, die sich in ihrer chemischen Verschiebung unterschieden. Besonders ausgeprägt ist dieser Effekt beim Signal von 6-NH<sub>2</sub>, das bei **38** als scharfes Singulett bei 6.84 ppm, bei **39** als verbreitertes Signal bei 6.24 ppm auftritt. Dies ist dadurch zu erklären, dass sich die chemische Umgebung der 6-NH<sub>2</sub>-Gruppe zwischen N-9- und N-7-kordinierenden Komplexen durch die Nähe des Rutheniumzentrums und den daran koordinierten Cyclopentadienyl- und Carbonyl-Liganden drastisch ändert.



**Abbildung 31.** Vergleich der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren (300 MHz, 300 K) der beiden regioisomeren Ruthenium( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$ )(CO)-Komplexe in DMSO-*d*<sub>6</sub>: **38** (unteres Spektrum), **39** (oberes Spektrum).

### 3. Eigene Arbeiten

Die Lage der 6-NH<sub>2</sub>-Signale könnte zur Annahme führen, dass auch in diesem Fall das Hauptprodukt dem N-9-kordinierten Rutheniumkomplex **38** entspricht, da sich die Aminogruppe bei N-7-Koordination in räumlicher Nähe zum Metallzentrum mit den daran gebundenen relativ elektronenreichen Cyclopentadienyl- und Carbonyl-Liganden befindet. Sie sollte daher im Vergleich zur Aminogruppe von **39** Hochfeld-verschoben auftreten. Da von keinem der beiden Regioisomere eine Kristallstruktur erhalten werden konnte, wurden die Koordinationsmodi der Isomere auf andere Weise untersucht. Da zwischen Aminogruppe und Cyclopentadienylprotonen keine skalare Kopplung im NMR auftreten kann, wurde von beiden Verbindungen ein NOESY-Spektrum aufgenommen, das die Kopplung zwischen Protonen, die sich in räumlicher Nähe zueinander befinden, zeigt. Das Auftreten eines Kreuzsignals zwischen der 6-NH<sub>2</sub>-Gruppe und des  $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>-Liganden im NOESY-Spektrum von **39** und das Ausbleiben dieses Signals im Spektrum von **38**, lässt den Schluss zu, dass es sich bei letzterem um den N-9-kordinierten Halbsandwichkomplex handelt (Abbildung 32).

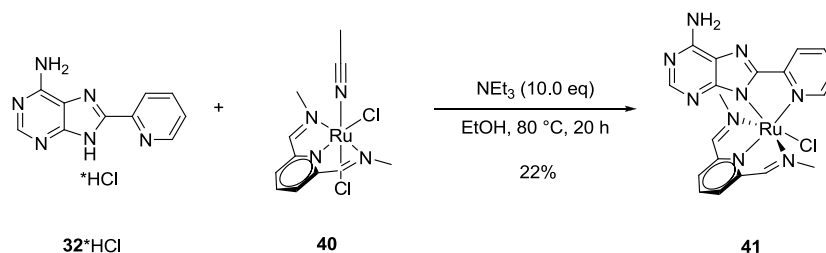


**Abbildung 32.** NOESY-Spektren (gs NOESY, Mischzeit: 1.5 s, 300 K) von **38** (links) und **39** (rechts) in DMSO-*d*<sub>6</sub>. Das auftretende Kreuzsignal zwischen 6-NH<sub>2</sub> und dem  $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>-Liganden kommt durch die räumliche Nähe der beiden Gruppen bei Koordination über N-7 zustande und ist im Spektrum rot gekennzeichnet.

Um die vielfältigen Möglichkeiten der Koordinationschemie des Pyridylpurinliganden zu verdeutlichen, die einen schnellen Zugang zu unterschiedlichen Strukturen gewährt, wurde der Ligand in der nächsten Reaktion mit einem weiteren Rutheniumvorläuferkomplex **40** umgesetzt. Dieser enthielt wiederum Ruthenium(II) als Metallzentrum, daneben einen dreizähligen, meridional koordinierenden 2,6-Bis(methyliminomethyl)pyridin-Liganden, einen austauschbaren MeCN-Liganden und zwei Chlorido-Liganden, von denen ebenfalls ein Ligand während der Orthometallierung durch Koordination des bidentaten Pharmakophors ersetzt werden sollte. Die Reaktion erfolgte in Ethanol bei 80 °C und durch Reaktionskontrolle per Dünnschichtchromatographie konnte die Bildung eines Reaktionsproduktes beobachtet werden. Der oktaedrische Rutheniumkomplex konnte nach

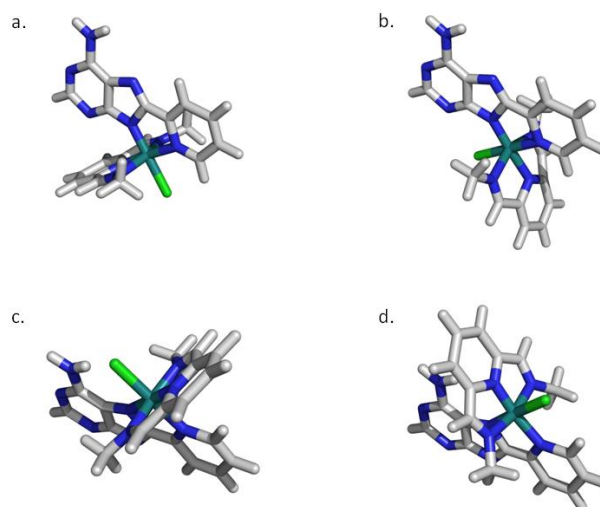
### 3. Eigene Arbeiten

säulenchromatographischer Reinigung in einer Ausbeute von 22% isoliert werden. (Schema 16).



**Schema 16.** Synthese des oktaedrischen Rutheniumkomplexes **41**.

Aufgrund der Symmetrie des 2,6-Bis(methyliminomethyl)pyridin-Liganden und seiner meridionalen Koordination treten in diesem Fall keine Enantiomere auf. Die Koordination des Metallzentrums kann theoretisch *via* N-7 oder N-9 erfolgen, zudem kann der Chlorido-Ligand in beiden Fällen entweder *trans* zum Purin-N oder zum Pyridyl-N stehen. Theoretisch ist somit die Bildung vier verschiedener Komplexe (Abbildung 33) möglich von denen aber nur eine Verbindung isoliert werden konnte.

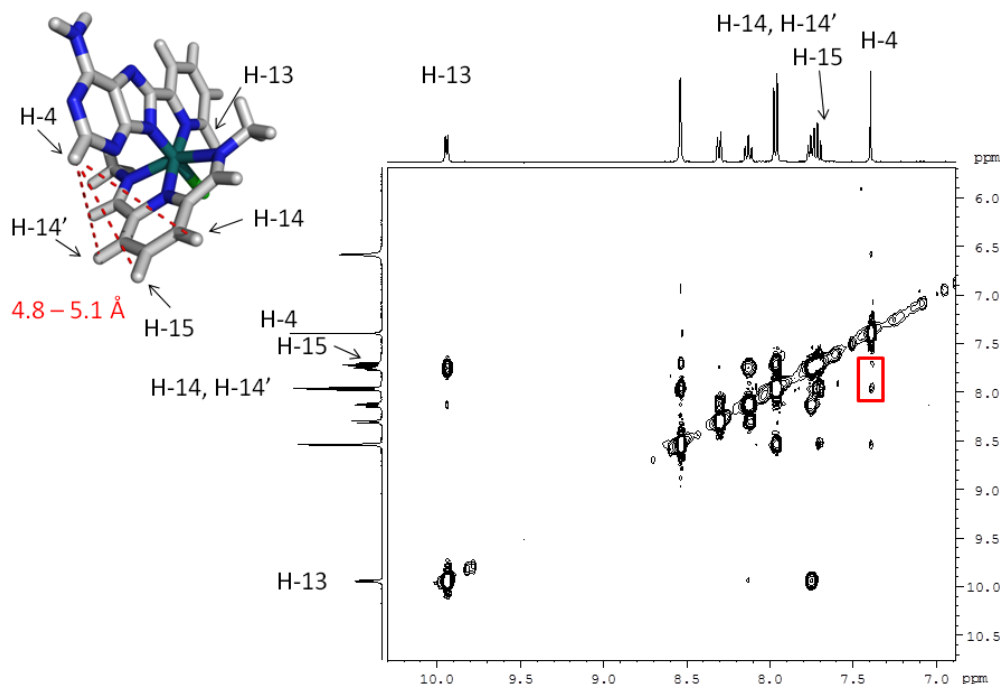


**Abbildung 33.** Struktur der vier möglichen Komplexe, die das Rutheniumzentrum entweder über N-9 (a. und b.) oder über N-7 (c. und d.) koordinieren, zudem kann der Chlorido-Ligand in beiden Fällen *trans* zum Purin-N (b. und c.) oder Pyridyl-N (a. und d.) stehen. Die Strukturen wurden mit *CACHE Work System Pro Version 7.5.0.85* (FUJITSU LIMITED) mit optimierter Geometrie (Standardverfahren) erstellt.

Auch in diesem Fall konnte keine Kristallstruktur zur Strukturaufklärung hinzugezogen werden. Daher wurde der erhaltene Komplex mit Hilfe von 2D-NMR-Spektroskopie untersucht (Abbildung 34). Die Zuordnung der Protonen erfolgte dabei über die Kopplungskonstanten, beziehungsweise unter Zuhilfenahme des COSY-Spektrums. Eine Koordination *via* N-7 kann aufgrund der fehlenden Signale zwischen 6-NH<sub>2</sub> beziehungsweise der 2-Pyridylgruppe und des dreizähligen Liganden im NOESY-Spektrum ausgeschlossen

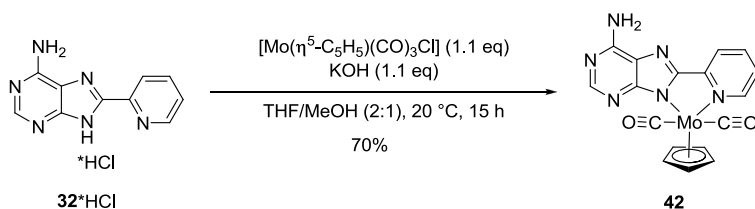
### 3. Eigene Arbeiten

werden. Das Auftreten von Signalen zwischen H-4 und H-15 beziehungsweise H-14 und H-14' kann nur bei Koordination des dreizähligen Pyridyl-Liganden *trans* zur 2-Pyridylgruppe auftreten. Die beobachtete Tieffeld-Verschiebung von H-13 des Komplexes um etwa 1 ppm im Vergleich zu **32** und zu **38**, kann nicht durch den orthogonalen Ringstrom des 2,6-Bis(methyl-iminomethyl)pyridins, sondern eher durch die Nähe zum Chlorido-Ligand erklärt werden.



**Abbildung 34.** NOESY-Spektrum (gs NOESY, Mischzeit: 1.5 s, 300 K) von **41** in DMSO- $d_6$ , die Signale zwischen H-4 und H-15 beziehungsweise H-14 und H-14' sind im Spektrum rot gekennzeichnet.

Zur Untersuchung der Kompatibilität des Pharmakophorliganden mit einem weiteren Metallzentrum wurde **32**\*HCl mit einem Molybdänvorläuferkomplex umgesetzt. Die Reaktion zwischen **32**\*HCl und  $[\text{Mo}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{CO})_3\text{Cl}]$  mit Zusatz von Kaliumhydroxid in einer Mischung aus Tetrahydrofuran und Methanol, verlief schon bei Raumtemperatur unter Gasentwicklung durch Verdrängung eines Carbonyl-Liganden und eines Chlorido-Liganden.



**Schema 17.** Synthese des Molybdän-Komplexes **42**.

### 3. Eigene Arbeiten

Auch in diesem Fall wurde laut DC-Kontrolle nur ein Molybdänkomplex gebildet, der nach Säulenchromatographie in 70% Ausbeute als Enantiomerenpaar erhalten wurde (Schema 17). Durch Untersuchungen per NOESY-Spektroskopie konnte kein Signal detektiert werden, dass einen Hinweis auf N-7-Koordination gibt. Da ein ausbleibendes Signal keinen Strukturbeweis darstellt, konnte die Bildung des N9-koordinierten Regioisomers **42** aber nicht zweifelsfrei belegt werden. Die Bildung nur eines Regioisomers bei dieser Komplexierungsreaktion könnte auf sterische Gegebenheiten zurückzuführen sein. Durch die Anordnung des Cyclopentadienyl-Liganden und der zwei Carbonyl-Liganden könnte die N-7-Koordination durch Anwesenheit der 6-NH<sub>2</sub>-Gruppe unterdrückt werden. Die Koordinationsgeometrie des erhaltenen Molybdän-Komplexes ist erwähnenswert, da dort formal sieben Koordinationsstellen besetzt sind. Er enthält die gleiche Art von Liganden wie der [Ru( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>)(CO)]-Komplex, die Geometrie ändert sich jedoch durch Anwesenheit des zweiten Carbonyl-Liganden.

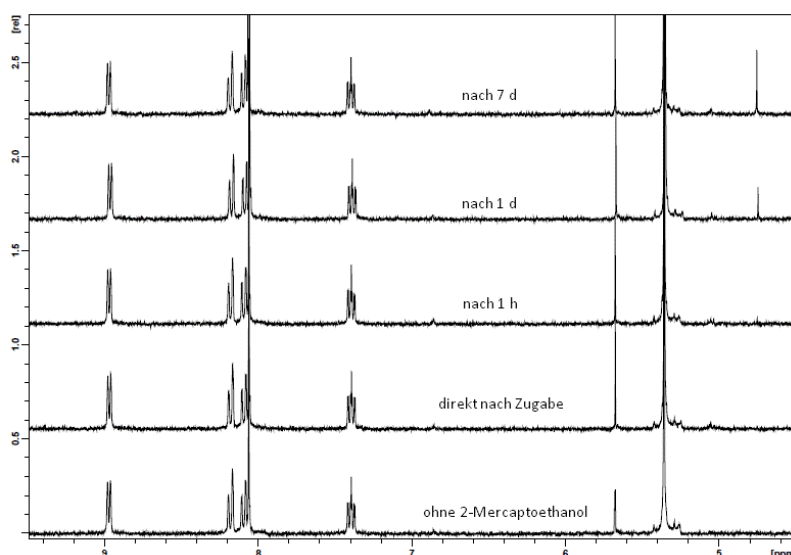
Bei Untersuchung der Komplexchemie des 8-(2-Pyridyl)purin-6-amins hat sich gezeigt, dass der Ligand mit verschiedenen Metallvorläuferkomplexen zur Reaktion gebracht werden kann. Somit ist es möglich, schnell eine große Vielfalt strukturell unterschiedlicher Komplexe zu erhalten. Das Metallzentrum ist dabei nicht ausschließlich auf Ruthenium beschränkt, da auch ein Iridium- sowie ein Molybdänkomplex unter den hergestellten Verbindungen zu finden ist. Das Auftreten von einem oder zwei Regioisomeren hängt vermutlich von sterischen Gegebenheiten der umgebenden Liganden in Kombination mit dem sterischen Anspruch der exocyclischen Aminogruppe des Pharmakophorliganden ab. Dabei ist die Größe der Liganden für sich kein Kriterium, da der sterisch recht anspruchsvolle Iridium-bis(phenylpyridin)-Komplex beispielsweise beide Regioisomere bildet.



### 3. Eigene Arbeiten

#### 3.1.4 Untersuchungen zur Stabilität und biologischer Aktivität der Komplexe

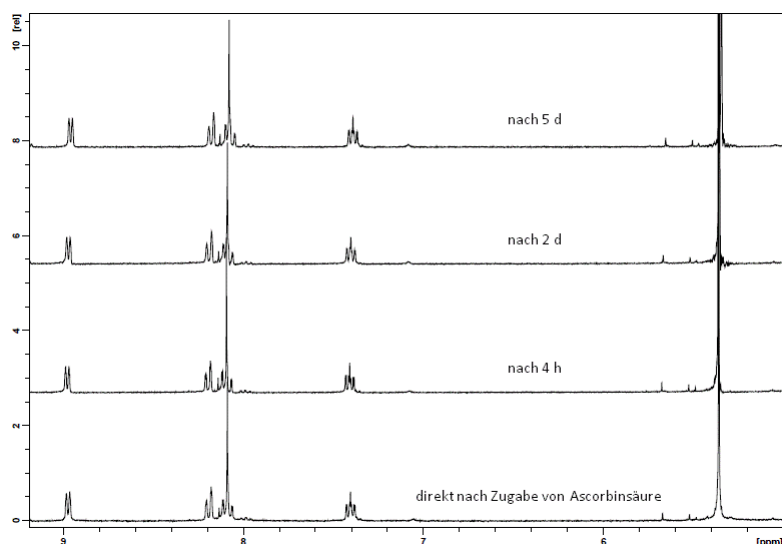
Die Synthese der gezeigten Metallkomplexe sollte nicht nur zur Verdeutlichung der vielseitigen Einsetzbarkeit des Pyridylpurins geschehen, die eigentliche Absicht bestand darin, interessante, bioaktive Verbindungen zu erhalten. Als Grundvoraussetzung für biologische Tests sollten die Verbindungen eine gewisse Stabilität besitzen. Diese ist wichtig, um auszuschließen, dass in biologischer Umgebung eine rasche Zersetzung eintritt und der beobachtete Effekt durch Zersetzungsprodukte verursacht wird. Die Stabilität des  $[\text{Ru}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{CO})]$ -Komplexes **38** wurde in einem  $^1\text{H}$ -NMR-Experiment untersucht. Dabei wurde der Komplex mit einer Konzentration von 5 mM in einer Mischung aus  $\text{DMSO-}d_6/\text{D}_2\text{O}$  (9:1) gelöst und mit einer äquimolaren Menge 2-Mercaptoethanol versetzt. Der Zusatz des Thiols soll die Anwesenheit von nukleophilen Thiolgruppen der Cysteinseitenketten nachahmen, um ein biologisches System zu imitieren (Abbildung 35).



**Abbildung 35.** Ausschnitt aus dem  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (300 MHz, 300 K) von **38** (5 mM) in einer Mischung aus  $\text{DMSO-}d_6/\text{D}_2\text{O}$  (9:1), in Anwesenheit von 2-Mercaptoethanol (5 mM) zu verschiedenen Zeiten aufgenommen.

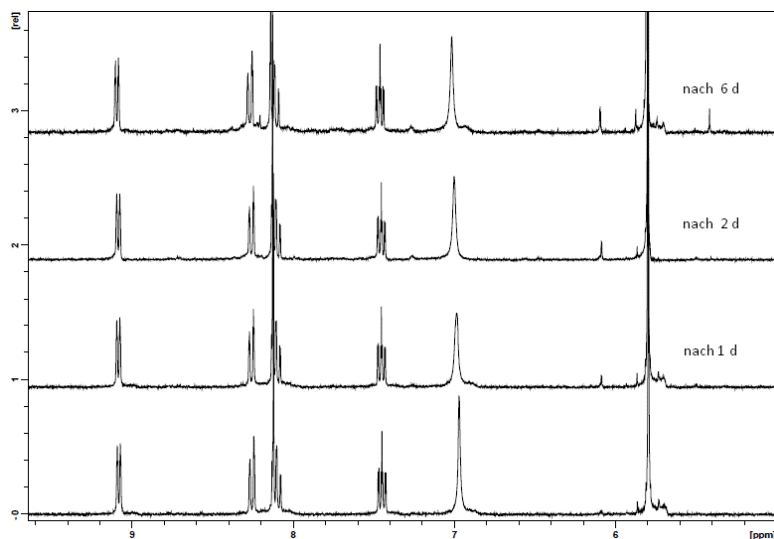
In einem zweiten  $^1\text{H}$ -NMR-Experiment wurde die Stabilität des Komplexes gegenüber Säuren und Reduktionsmittel, in analoger Weise, durch Zusatz einer äquimolaren Menge an Ascorbinsäure untersucht. Auch in diesem Experiment konnte keine Zersetzung von **39** über einen Zeitraum von fünf Tagen beobachtet werden (Abbildung 36).

### 3. Eigene Arbeiten



**Abbildung 36.** Ausschnitt aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, 300 K) von **38** (5 mm) in einer Mischung aus DMSO-*d*<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O (9:1), in Anwesenheit von Ascorbinsäure (5 mm) zu verschiedenen Zeiten aufgenommen.

Da im Arbeitskreis MEGGERS bislang keine stabilen Molybdänkomplexe erhalten wurde, sollte auch eine Evaluierung der Stabilität des Molybdän-Komplexes **42** erfolgen, um seine Eignung für biologische Tests zu bewerten. Zunächst wurde die Stabilität des Komplexes in DMSO-*d*<sub>6</sub> ohne weitere Zusätze per <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie nach bestimmten Zeitintervallen untersucht (Abbildung 37).

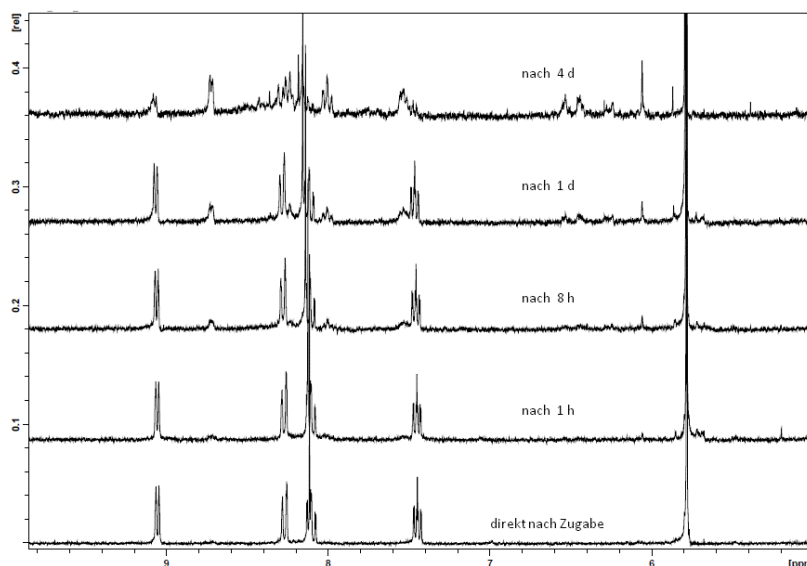


**Abbildung 37.** Ausschnitt aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, 300 K) von **42** in DMSO-*d*<sub>6</sub> zu verschiedenen Zeiten aufgenommen.

Im Bereich um das ( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>)-Signal, das auf Grund seiner Größe ein besonders sensibler Indikator für Veränderungen ist, entstehen im Laufe der Beobachtungszeit weitere Signale, die auf Zersetzungsprodukte hinweisen. Die Integrale dieser neu entstandenen Signale entsprechen nach sechs Tagen etwa 7% des Integrals vom Hauptsignal, so dass der Komplex

### 3. Eigene Arbeiten

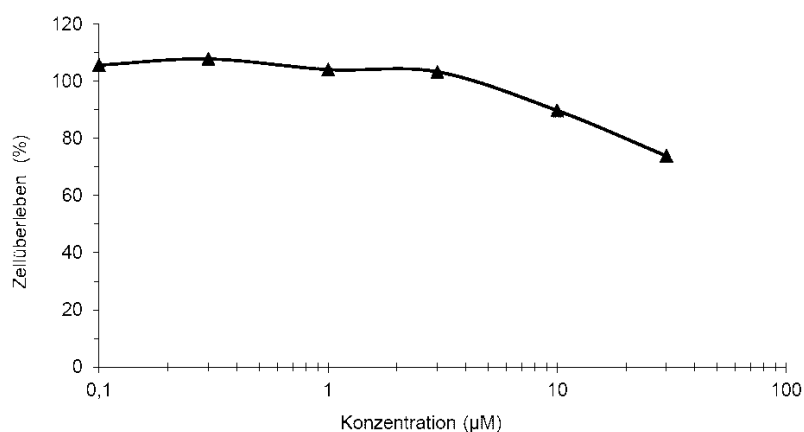
in reinem Dimethylsulfoxid immer noch als recht stabil angesehen werden kann. Für die Simulation der Stabilität in biologischer Umgebung wurde **42** analog zu **38** in Anwesenheit einer äquimolaren Menge 2-Mercaptoethanol *via*  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie untersucht (Abbildung 38).



**Abbildung 38.** Ausschnitt aus dem  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (300 MHz, 300 K) von **42** (5 mM) in einer Mischung aus  $\text{DMSO-}d_6/\text{D}_2\text{O}$  (9:1), in Anwesenheit von 2-Mercaptoethanol (5 mM) zu verschiedenen Zeiten aufgenommen.

Im Gegensatz zu **38**, der nach fünf Tagen kaum Anzeichen einer Zersetzung aufwies, verhielt sich **42** deutlich instabiler. Nach acht Stunden waren schon deutliche Zeichen einer Zersetzung durch Entstehung eines neuen Signalsatzes zu beobachten, der nach vier Tagen die Hauptkomponente darstellte. Aus diesem Grund wurde von der Verwendung von **42** für weitere biologische Untersuchungen abgesehen.

Der Halbsandwichkomplex **38** wurde auf Zytotoxizität von ANJA LUDEWIG mit Hilfe eines MTT-Tests an HeLa-Zellen untersucht. Dabei wurde die Zellviabilität in Anwesenheit verschiedenener Konzentrationen der Testverbindung gemessen (Abbildung 39).

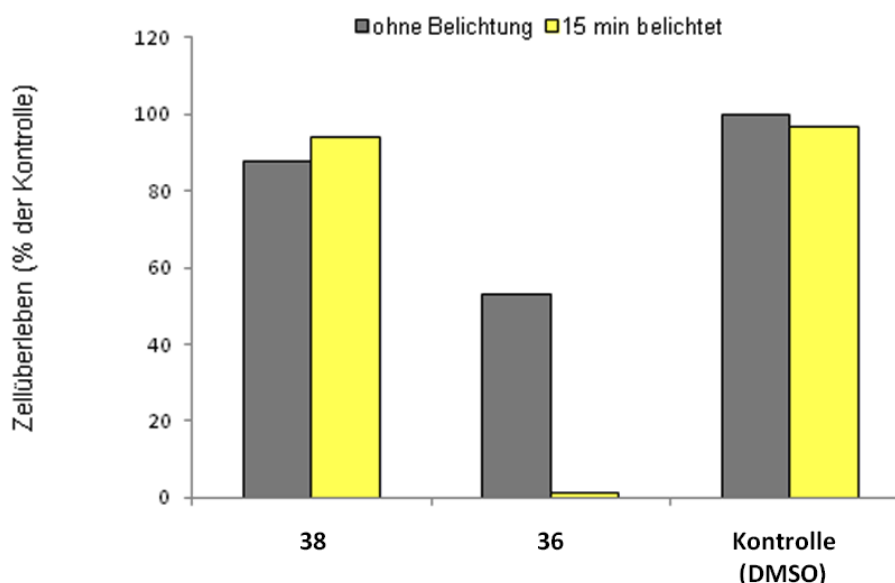


**Abbildung 39.** MTT-Test: Zellüberlebensrate nach Inkubation mit verschiedenen Konzentrationen von **38** für 24 h.

### 3. Eigene Arbeiten

**38** zeigt bis zur Konzentration von 3  $\mu\text{M}$  keine Anzeichen für Zytotoxizität, erst bei Konzentrationen von 10  $\mu\text{M}$  und 30  $\mu\text{M}$  sinkt die Überlebensrate leicht ab, in diesem Konzentrationsbereich kann dieses Verhalten jedoch nicht sicher mit Effekten wie Enzyminhibition korreliert werden.

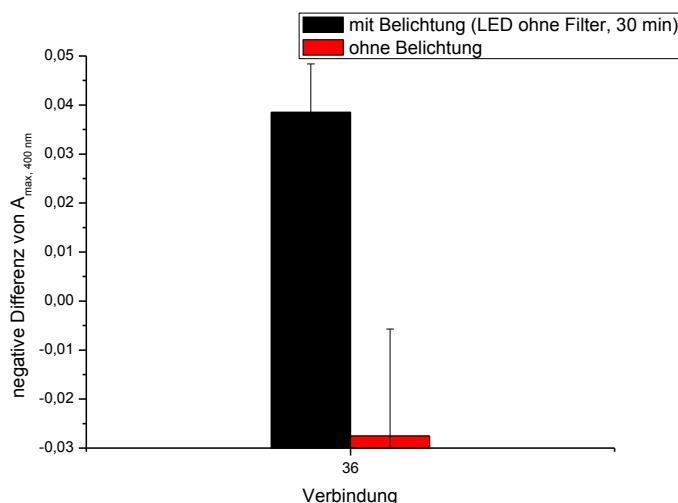
Untersuchungen der Photozytotoxizität wurden ebenfalls von ANJA LUDEWIG mit **38** und **36** durchgeführt. Dazu wurde der MTT-Test bei einer Konzentration von 10  $\mu\text{M}$  ein weiteres Mal ohne vorherige Belichtung der Zellen während der Inkubation mit den Verbindungen und einmal nach 15-minütiger Belichtung wiederholt (Abbildung 40).



**Abbildung 40.** Ergebnisse der Untersuchungen zur Photozytotoxizität von **38** und **36** durchgeführt von ANJA LUDEWIG. Die Inkubationszeit der HeLa-Zellen mit den Testverbindungen (10  $\mu\text{M}$ ) betrug 24 h, gegebenenfalls inklusive 15 minütiger Belichtung (Xenon-Bogenlampe, Filter mit unterer Transmissionsgrenze von 330 nm) zu Beginn der Inkubationszeit.

Die Ergebnisse zeigten, dass **38** weder ohne Belichtung, noch nach Belichtung einen zytotoxischen Effekt aufweist, während **36** ohne Belichtung zu einer Überlebensrate von etwa 50% führt. Dieser Effekt verstärkte sich nach Belichtung, so dass nur 1% der Zellen überlebte. Das Kontrollexperiment ohne Zusatz von Inhibitor zeigte in beiden Fällen keine Zytotoxizität, was darauf schließen lässt, dass die Belichtung alleine nicht für das Absterben der Zellen ursächlich ist. Die Verstärkung der Zytotoxizität von **36** ist wohl auf die lichtabhängige Singulett-Sauerstoff-Generierung zurückzuführen, die für Iridium-bis(phenylpyridin)-Komplexe nicht ungewöhnlich ist.<sup>[154,155]</sup> Messungen dazu wurden im Anschluss von KATHRIN WÄHLER durchgeführt und bestätigen die Singulett-Sauerstoff-Produktion unter Lichteinfluss (Abbildung 41).

### 3. Eigene Arbeiten



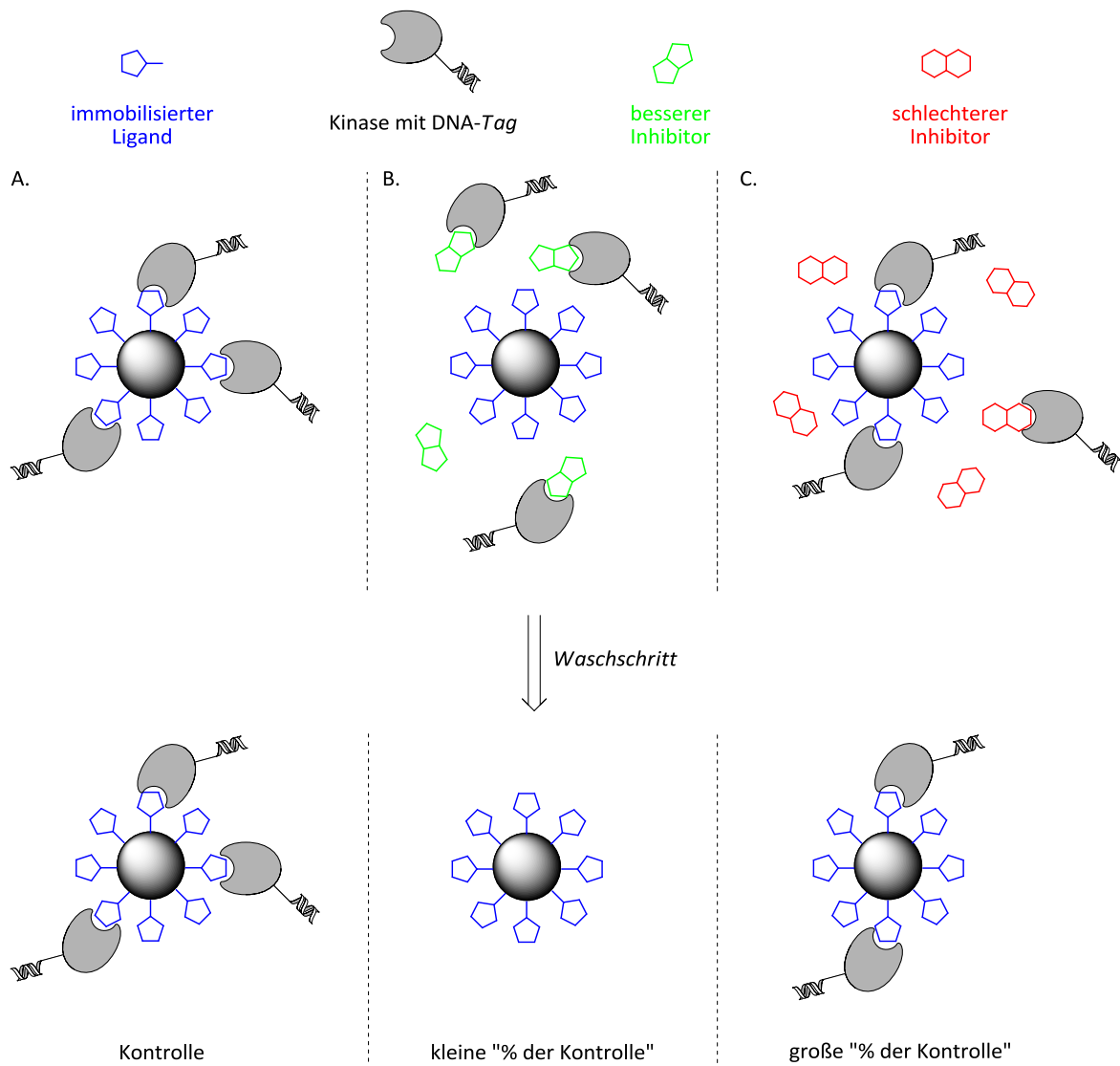
**Abbildung 41.** Untersuchung zur Singulett-Sauerstoff-Produktion von **36** durch KATHRIN WÄHLER, die im Experimentalteil detaillierter beschrieben ist.

Die Ergebnisse dieser Voruntersuchungen inklusive der durchgeführten Stabilitätstests erleichterten die Auswahl eines Komplexes, der zur Identifizierung von Zielenzymen herangezogen werden sollte. Der Iridium-Komplex **36** besitzt eine sterisch sehr anspruchsvolle Ligandenumgebung, die voraussichtlich nicht ausreichend Platz in kleinen Enzymtaschen findet. Die Phenylpyridin-Liganden erlauben zwar Modifikationen, wie in der Dissertation von FLORIAN RITTERBUSCH gezeigt,<sup>[156]</sup> dennoch wurde der Komplex nicht für weiterführende Untersuchungen verwendet. Der Molybdän-Komplex **42** scheidet aufgrund seiner mangelnden Stabilität gegenüber 2-Mercaptoethanol aus. Der oktaedrische Ruthenium-Komplex **41** ist prinzipiell ein interessanter Kandidat, da er aufgrund der Symmetrie und der meridionalen Koordination keine Enantiomere bilden kann und Modifikationen am dreizähligen Liganden denkbar sind. Der Ruthenium-Halbsandwichkomplex **38** stellt den besten Kandidaten dar: Mit seiner relativ kleinen Ligandensphäre findet er in räumlich begrenzten Enzymtaschen am ehesten Platz, durch seine Stabilität erwies er sich für biologische Untersuchungen geeignet. Die Identifikation der Regioisomere konnte *via* NOESY-Spektroskopie geklärt werden. Zuletzt muss erwähnt werden, dass Modifikationen am  $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>-Ring aus früheren Publikationen des Arbeitskreises etabliert sind und einen schnellen Aufbau von Substanzbibliotheken erlauben.<sup>[157,158]</sup>

### 3. Eigene Arbeiten

#### 3.1.5 Identifikation der Zielenzyme von **38**

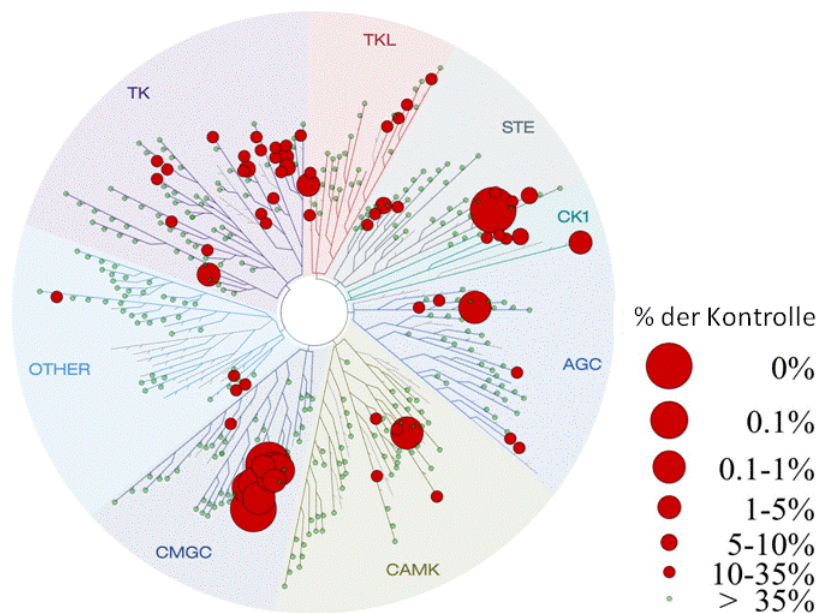
Um einen Eindruck über die Enzyminhibierung des  $[\text{Ru}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{CO})]$ -Komplexes **38** zu gewinnen, wurde ein Screening der Firma KINOMESCAN gegen 442 Kinasen (davon 386 native) durchgeführt.<sup>[159,160]</sup> Dabei werden Kinasen, die mit einem DNA-Tag versehen sind, verwendet. Jeweils passende Liganden, die auf einem Festkörper immobilisiert wurden, binden bei Abwesenheit eines Inhibitors die Kinase (Schema 18, A.). In Gegenwart eines kompetitiven oder allosterischen Inhibitors wird die Immobilisierung der Kinase unterdrückt (Schema 18, B. und C.). Nach Waschschritten zur Abtrennung der ungebundenen Kinase erfolgt die Quantifizierung der immobilisierten Kinase unter Verwendung des DNA-Tags mit Hilfe einer quantitativen Polymerase-Ketten-Reaktion (*qPCR*, *quantitative Polymerase Chain Reaction*). Die Ergebnisse wurden in „%-der-Kontrolle“ angegeben und geben keine direkte Auskunft über die  $\text{IC}_{50}$ -Werte.



**Schema 18.** Prinzip des Kinasescreenings von KINOMESCAN (DISCOVERx): A. Kinase mit DNA-Tag bindet ungehindert an den immobilisierten Ligand (Kontrolle). B. Unterdrückung der Kinase-Ligand-Bindung durch konkurrierenden Inhibitor. C. Kinase-Ligand-Bindung in Anwesenheit eines schlechteren Inhibitors. Die Quantifizierung der immobilisierten Kinase erfolgt nach einem Waschschriff per qPCR des DNA-Tags.

### 3. Eigene Arbeiten

In Anbetracht der geringen Molekülgröße und der recht hohen Inhibitorkonzentration von 10  $\mu\text{M}$  zeigt der Komplex annehmbare Selektivität. Elf der getesteten Kinasen weisen einen %-der-Kontrolle-Wert von unter einem Prozent auf. Die aussichtsreichsten Kandidaten stellen dabei HIPK2, HIPK4, YSK4 (jeweils 0% der Kontrolle), CLK1 (0.15% der Kontrolle) und MNK2 (0.20% der Kontrolle) dar, die sich auf vier verschiedene Äste des Kinasedendrogramms verteilen. Eine besondere Häufung von Treffern tritt dabei im CMGC-Ast des Dendrogramms auf (Abbildung 42).



**Abbildung 42.** Graphische Darstellung der Ergebnisse des Kinase-Screenings (KINOMESCAN) von **38**. Die Größe der roten Kreise korreliert mit der Kinaseinhibition, ihre Lage ist durch die Zugehörigkeit zu verschiedenen Unterfamilien festgelegt.

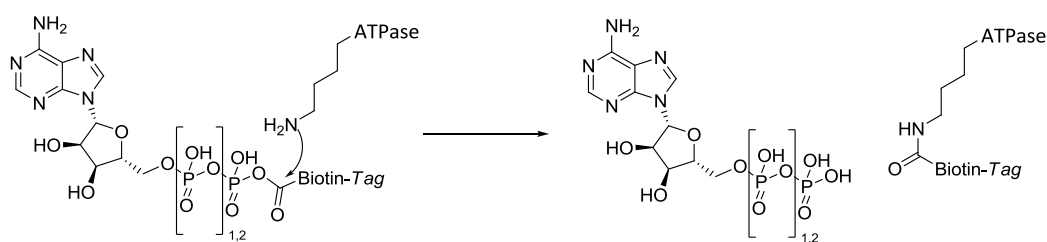
Um die Potenz von **38** abzuschätzen wurde zunächst der  $\text{IC}_{50}$ -Wert gegen HIPK2 (0% der Kontrolle) bestimmt. Bei einer ATP-Konzentration von 100  $\mu\text{M}$  konnte im gewählten Konzentrationsbereich bis 10  $\mu\text{M}$  keine Inhibition festgestellt werden, was generell für eine schlechte Inhibierung spricht. Bei Verringerung der ATP-Konzentration auf 2  $\mu\text{M}$  wurde nach einer Doppelbestimmung ein  $\text{IC}_{50}$ -Wert von 453 nM erhalten. Die Bestimmung des  $\text{IC}_{50}$ -Werts gegen MNK2 (0.20% der Kontrolle), bei einer ATP-Konzentration von 2.5  $\mu\text{M}$ , resultierte nach einer Doppelbestimmung in 5.2  $\mu\text{M}$ . Die erhaltenen  $\text{IC}_{50}$ -Werte der beiden repräsentativen Screening-Treffer verdeutlichten, dass **38** einen mäßig guten Kinaseinhibitor darstellt, da selbst bei sehr geringer Substratkonkurrenz nur dreistellig nanomolare bis niedrige mikromolare Werte erhalten wurden.

Als Begründung für die große Diskrepanz zwischen den Screening-Ergebnissen und den  $\text{IC}_{50}$ -Werten könnte die Screening-Methode in Kombination mit der großen Ähnlichkeit von ATP und Pharmakophorligand in Frage kommen. Das Screening wurde in Abwesenheit von ATP durchgeführt. Kinasen, die eine große Affinität zu **38** und damit zum Pharmakophorligand besitzen, werden *per se* gleichermaßen eine hohe Affinität zu ATP aufweisen. Da ATP in

### 3. Eigene Arbeiten

menschlichen Zellen in Konzentrationen von ca. 5 mM auftritt und im Vergleich zum Komplex zusätzliche Wasserstoffbrückenbindungen zur Riboseeinheit und den Phosphatresten ausbilden kann, besteht der Inhibitor in der Konkurrenzsituation eventuell nicht. Die Aufgabenstellung dieser Arbeit bestand jedoch darin den Fokus weg von Kinasen auf andere Nukleotid-bindende Enzyme zu lenken, so dass dieser Tatsache andererseits etwas Positives abgewonnen werden kann: Selektivitätsprobleme bezüglich der gleichzeitigen Inhibition von Kinasen sollten mit diesem System eine untergeordnete Rolle spielen.

Die Firma ACTIVX BIOSCIENCES, INC. bietet ein Screening für ATPasen an, bei dem Verbindungen in diesem Fall gegen 190 Nukleotid-abhängige Enzyme getestet wurden.<sup>[161,162]</sup> Der Assay beruht auf dem Einsatz von Sondenmolekülen und der Existenz konservierter Lysine in vielen ATPasen. Die Sonden bestehen aus ADP beziehungsweise ATP, die über reaktive Acylphosphatgruppen mit einem Biotin-Tag verbunden sind. Bindet die Sonde innerhalb der aktiven Tasche, kann ein nukleophiler Angriff der  $\epsilon$ -NH<sub>2</sub>-Gruppe des konservierten Lysins erfolgen und es entstehen jeweils ADP oder ATP und das Enzym mit Biotin-Label (Schema 19).

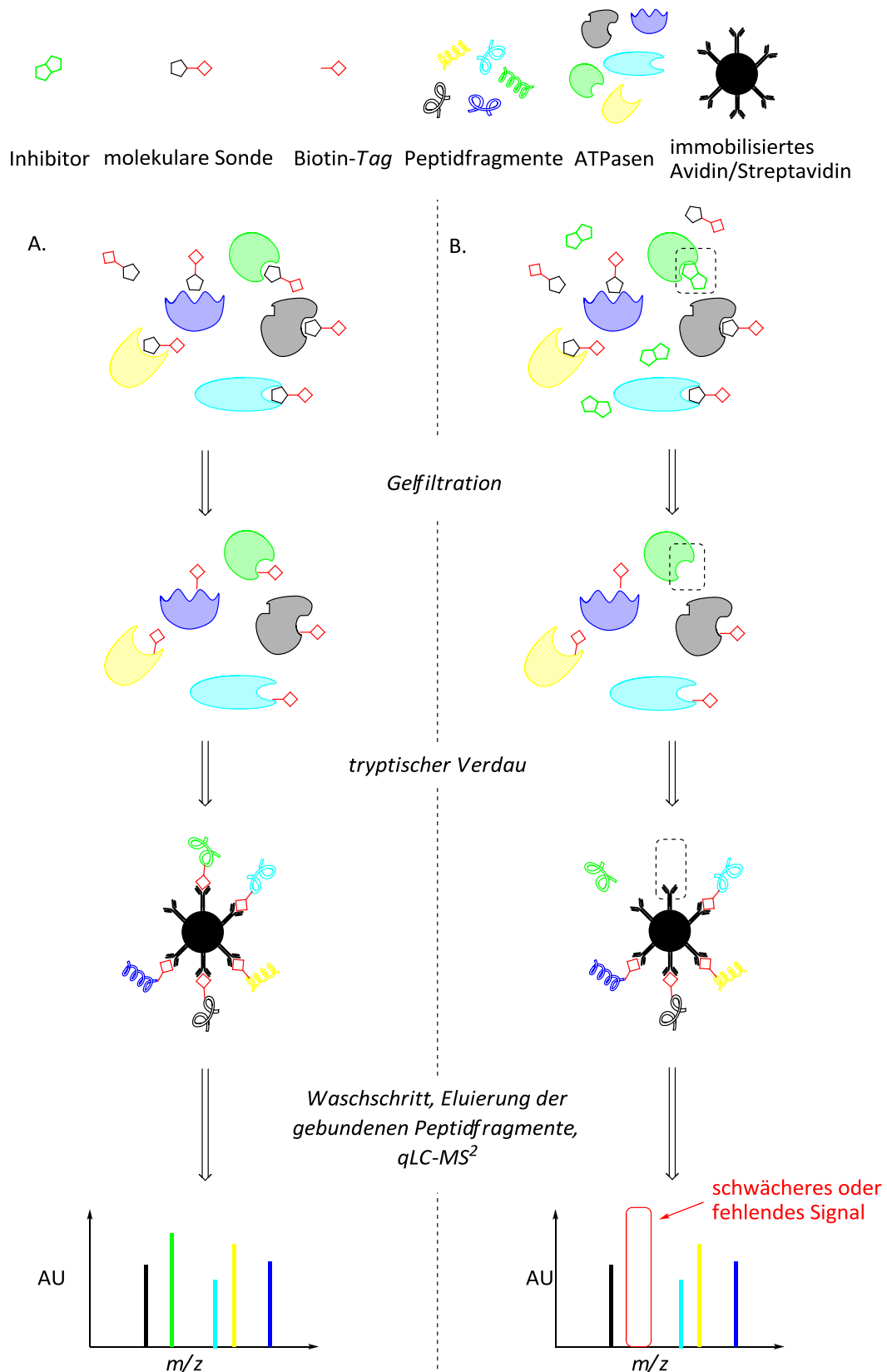


**Schema 19.** Reaktion der  $\epsilon$ -NH<sub>2</sub>-Gruppe eines konservierten Lysins mit einem Sondenmolekül. Neben ADP beziehungsweise ATP wird ein Enzym mit Biotin-Label gebildet.

Das Zelllysat von HL-60-Zellen wird in Abwesenheit (Schema 20, A.) und Anwesenheit (Schema 20, B.) des zu untersuchenden Inhibitors mit molekularen Sonden versetzt. Diese binden in den zugänglichen aktiven Taschen und die Markierung der jeweiligen ATPasen mit dem Biotin-Tag erfolgt laut Schema 19. Nach Reduktion mit DTT und Blockierung der Cystein-Seitenketten werden die Enzyme per Gelfiltration von überschüssigen Reagenzien befreit. Ein tryptischer Verdau spaltet die Enzyme in Peptidfragmente. Die Biotin-markierten Peptidfragmente werden durch Bindung an immobilisiertes Streptavidin angereichert und ungebundene Peptidfragmente im folgenden Waschschrift entfernt. Nach Eluierung der Biotin-markierten Peptidfragmente erfolgt deren Analysierung anhand von quantitativer LC-MS<sup>2</sup>. Durch Vergleich der Signalintensität in den jeweiligen Spektren kann eine Aussage über die Affinität der Testverbindung zu den jeweiligen Enzymen getroffen werden.

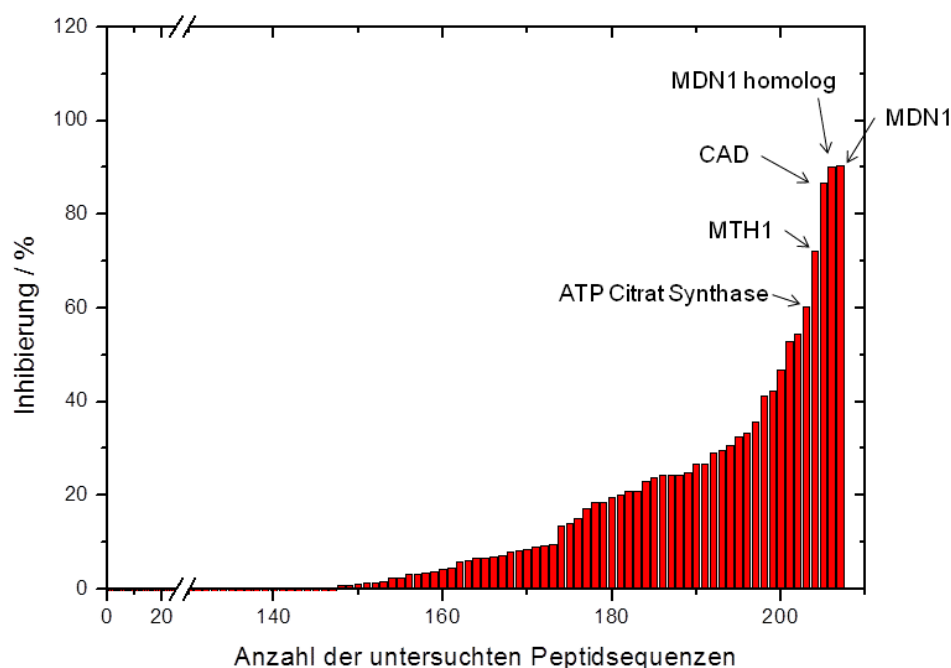


### 3. Eigene Arbeiten



**Schema 20.** Schematische Darstellung des ATPase-Screenings (ACTIVX BIOSCIENCES, INC.). A. Kontrollprobe: Inkubation des Zelllysats mit molekularen Sonden, um alle zugänglichen Enzymtaschen zu markieren. B. Die Bindung des Inhibitors unterdrückt die Markierung seines Zielenzym. Infolgedessen fällt die Signalintensität des Zielenzym bei der quantitativen LC-MS<sup>2</sup>-Analyse geringer aus.

### 3. Eigene Arbeiten



**Abbildung 43.** Graphische Darstellung des Ergebnisses des ATPase-Screenings (ACTIVX) von **38** mit HL-60-Zelllysat.

Der racemische Ruthenium-Komplex **38** wurde bei einer Konzentration von 100  $\mu\text{M}$  untersucht. Abermals wurde nur eine begrenzte Anzahl von Enzymen inhibiert, was für die Selektivität des Inhibitors spricht (Abbildung 43). Zu den am stärksten inhibierten Enzymen gehörten neben Midasin (90.2%) und dem Midasin(MDN1)-Homolog (90.4%), das CAD Protein (86.5%), MTH1 (72.2% und 46.8%), sowie die ATP-Citrat-Synthase (60.3%): Midasin ist eine AAA-ATPase (560 kDa), die für das Zellüberleben wichtig ist. Es ist in Eukaryoten hoch konserviert und bei Hefen im Zellkern lokalisiert, was zu der Annahme führt, dass es sich bei Midasin um ein Chaperon handelt. Seine AAA-Domäne ist evolutionär weitläufig mit der AAA-Domäne von Dynein verwandt, dessen Microtubuli-Bindungsdomäne scheint aber nicht vorhanden zu sein.<sup>[163]</sup>

Das CAD Protein stellt einen Multienzymkomplex dar, der die drei Domänen Glutamin-abhängige Carbamoyl-Phosphat Synthetase (CPS2), Aspartat-Carbamoyltransferase und Dihydroorotase enthält. Es fasst vier enzymatische Schritte der *de novo* Pyrimidinbiosynthese zusammen und enthält zwei ATP-Grasp Domänen in der ATP-abhängigen CPS2-Domäne, von denen die zweite den Rutheniumkomplex **38** bindet.<sup>[164]</sup> CPS2 katalysiert den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Pyrimidinbiosynthese und wird durch den MAP-Kinase-Signalweg aktiviert.<sup>[165]</sup> In einigen Tumorzellen ist CPS2 überexprimiert, was es prinzipiell zu einem interessanten Zielenzym für die Krebstherapie macht.<sup>[166]</sup>

Als Zielenzym für Untersuchungen zur Inhibierung durch **38** wurde MTH1 gewählt. MutT Homolog 1 (MTH1) gehört zur Überfamilie der Nudix Hydrolasen. Es katalysiert die Hydrolyse oxidierter Nukleosidtriphosphate, wie 8-Oxo-dGTP und 8-Oxo-dATP, zu den jeweiligen

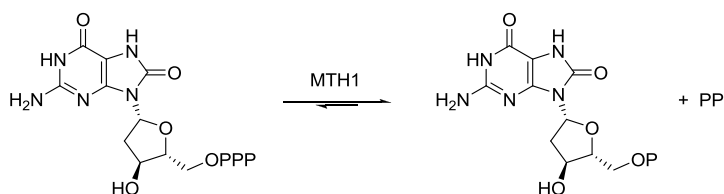
### 3. Eigene Arbeiten

Monophosphaten und verhindert somit deren Einbau in die DNA.<sup>[167,168]</sup> Als Teil der Reparaturmaschinerie der Zellen verhindert MTH1 somit Basenfehlpaarungen und resultierende DNA-Doppelstrangbrüche, was es zu einem interessanten Zielenzym für die Tumorthherapie machen könnte, da der Anteil von oxidierten Nukleosidtriphosphaten in bestimmte Krebsarten erhöht ist.<sup>[169,170]</sup> Die Kristallstruktur von MTH1 mit gebundenem 8-Oxo-deoxyguanosinmonophosphat (8-Oxo-dGMP) wurde 2011 veröffentlicht<sup>[117]</sup> und bisher sind keine niedrigmolekularen Inhibitoren bekannt. Potente und selektive Inhibitoren könnten daher einen wichtigen Beitrag als Werkzeuge der chemischen Biologie leisten, um die Effekte der Inhibition von MTH1 und Möglichkeiten in der Wirkstoffsynthese zu untersuchen.

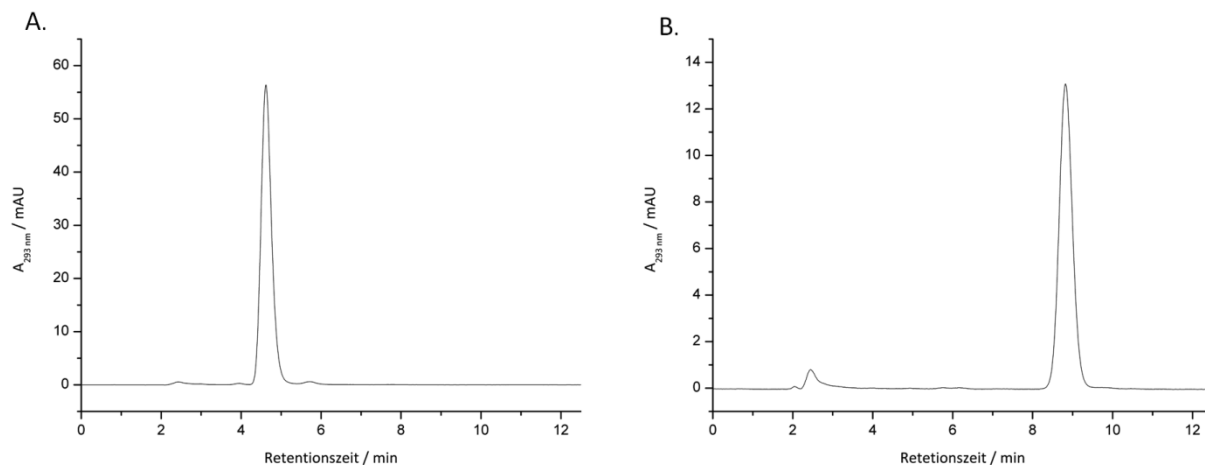
## 3.2 Untersuchungen zur MTH1-Inhibition – Entdeckung der neuen Leitstruktur

### 3.2.1 Ruthenium-Halbsandwichkomplex **38** als Ausgangspunkt

Um eine Aussage über die Potenz von **38** und späterer Modifikationen treffen zu können, musste zunächst ein Enzymassay etabliert werden. Die Proteinexpression und –aufreinigung wurde von KATJA KRÄLING für Proteinkristallisationsexperimente erfolgreich durchgeführt. Das aktive MTH1 wurde ebenfalls für den Assay verwendet. Die Aktivität von MTH1 wurde in Anwesenheit verschiedener Inhibitorkonzentrationen ermittelt, indem der Umsatz des Substrates (8-Oxo-dGTP) zum Produkt (8-Oxo-dGMP) der enzymatischen Hydrolyse per HPLC bestimmt wurde (Schema 21). Dazu wurden zunächst die Retentionszeiten der beiden Verbindungen bei den Elutionsbedingungen (isokratische Eluierung, 100 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>-NaOH (pH 5.5)/ MeOH 95:5, Flußrate: 1 mL/min) bestimmt. Deren unterschiedliche Lage erlaubt die Quantifizierung durch den Integralwert der Signale (Abbildung 44).<sup>[171]</sup>



**Schema 21.** Hydrolyse von 8-Oxo-dGTP zu 8-Oxo-dGMP und Pyrophosphat (PP<sub>i</sub>) katalysiert durch MTH1.

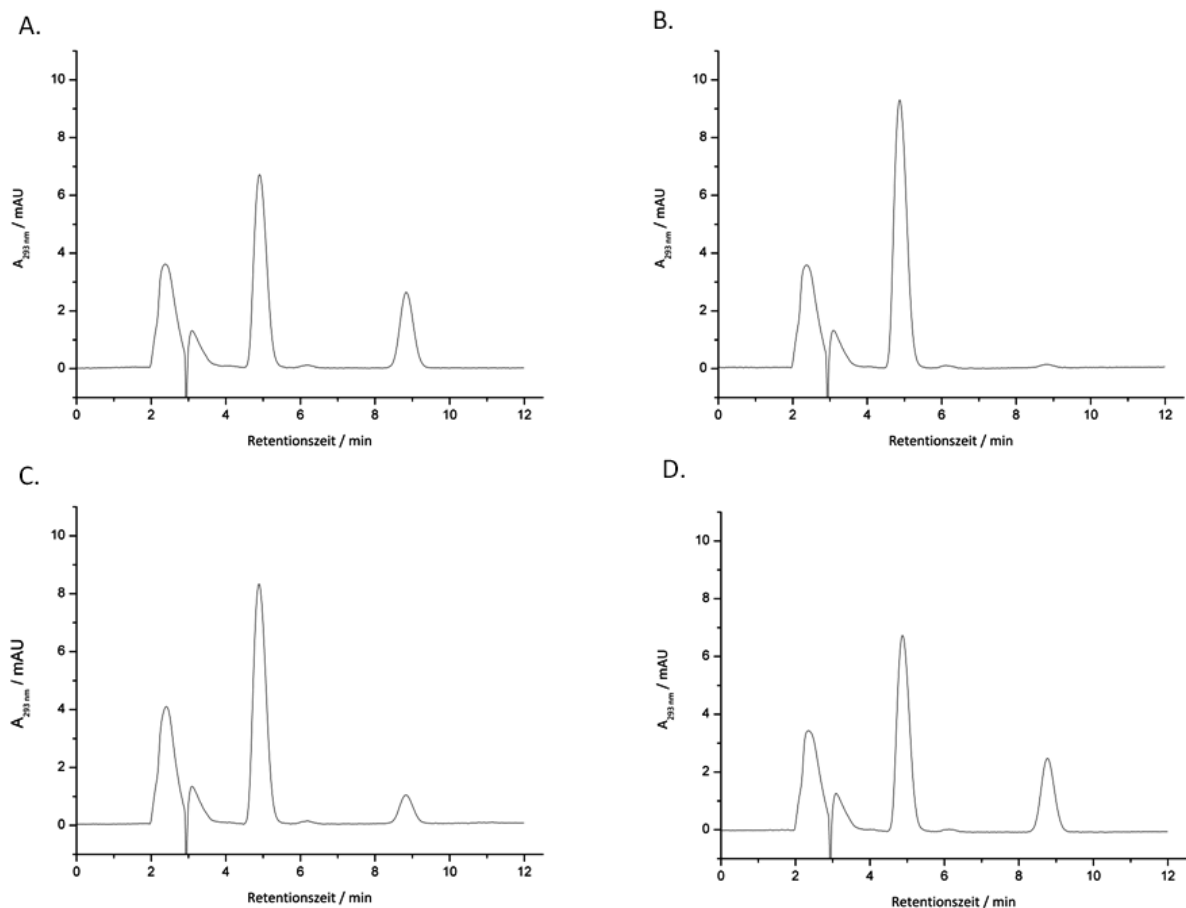


**Abbildung 44.** Chromatogramme (UV-Detektion bei 293 nm) von 8-Oxo-dGTP (links, Retentionszeit: 4.87 min) und 8-Oxo-dGMP (rechts, Retentionszeit: 8.82 min) bei isokratischer Eluierung mit 100 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>-NaOH (pH 5.5)/ MeOH 95:5 und einer Flußrate von 1 mL/min (*Purospher*<sup>®</sup> STAR RP-18e, 5 µm, MERCK KGAA).

Zur Bestimmung voller Enzymaktivität (Kontrolle) wurde DMSO (6 µL) mit gereinigtem MTH1 (Endkonzentration 10 nM, 6 µL) in Puffer (5 mM MgCl<sub>2</sub> und 100 mM Tris-HCl (pH 8.5), 42 µL) 30 min vorinkubiert und die Reaktion durch Zugabe des Substrates 8-Oxo-dGTP (Endkonzentration 25 µM, 6 µL) gestartet. Analog dazu erfolgte die Aktivitätsbestimmung in

### 3. Eigene Arbeiten

Anwesenheit des Inhibitors durch Vorinkubation mit DMSO-Lösungen bekannter Inhibitorkonzentrationen (6  $\mu\text{L}$ ). Nach einer Inkubationszeit von 10 min bei 37 °C und 200 rpm wurde die  $\text{Mg}^{2+}$ -abhängige Enzymreaktion durch Zugabe von eiskalter wässriger  $\text{Na}_2\text{EDTA}$ -Lösung (50 mM, 20  $\mu\text{L}$ ) beendet. Aliquots der Reaktionsmischung (25  $\mu\text{L}$ ) wurden mit Hilfe von HPLC analysiert und die Enzymaktivität bei unterschiedlicher Inhibitorkonzentration durch Quantifizierung der Produktbildung bestimmt. Die Länge der Inkubationszeit wurde dabei so festgesetzt, dass der Umsatz der Kontrollprobe bei etwa 30% lag (Abbildung 45, A.). Der Konzentrationsbereich des Inhibitors wurde so gewählt, dass bei der höchsten Konzentration annähernd keine Enzymaktivität (Abbildung 45, B.) und bei der niedrigsten Konzentration etwa volle Enzymaktivität (Abbildung 45, D.) beobachtet wurden. Im dazwischen liegenden Konzentrationsbereich wurden etwa vier Messpunkte gewählt (repräsentativ dafür das Chromatogramm in Abbildung 45, C.).

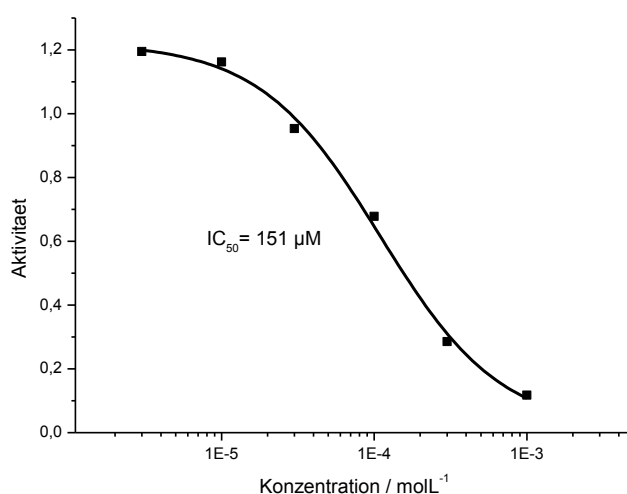


**Abbildung 45.** Chromatogramme (UV-Detektion bei 293 nm) der Kontrollprobe mit voller Enzymaktivität (A.), bei hoher (B.), mittlerer (C.) und niedriger Inhibitorkonzentration (D.) bei isokratischer Eluierung mit 100 mM  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ -NaOH (pH 5.5)/MeOH 95:5 und einer Flußrate von 1 mL/min (*Purospher*<sup>®</sup> STAR RP-18e, 5  $\mu\text{m}$ , MERCK KGAA).

Die Eluierung der Inhibitoren erfolgte unter diesen Bedingungen etwa nach 20 – 25 min und konnte bei sehr hohen Inhibitorkonzentrationen als extrem verbreitertes Signal beobachtet werden. Als Nachteil dieses Assays muss die sehr lange Messzeit genannt werden, die aber

### 3. Eigene Arbeiten

toleriert werden kann, da sich die Zusammensetzung der Messproben über einen Zeitraum von mindestens 24 Stunden nicht messbar veränderte. Desweiteren handelt es sich eine Endpunktbestimmung und nicht um eine kontinuierliche Messung, so dass die Inkubationszeit nicht während der Messung verlängert werden kann. Die manuelle Integration der Chromatogramme birgt Fehlerpotential und die minimale Substratkonzentration ist durch die Nachweisgrenze der Signalintegrale limitiert. Ein Vorteil dieses Assays stellt das direkte Nachweisverfahren dar. Der Verzicht auf eine enzymgekoppelte Nachweisreaktion verringert die Fehleranfälligkeit und im Gegensatz zu photometrischen Nachweisverfahren von Pyrophosphat ist der Assay kompatibel zu den Eigenschaften der Organometallinhibitoren wie Eigenfarbe oder Lichtabsorption.

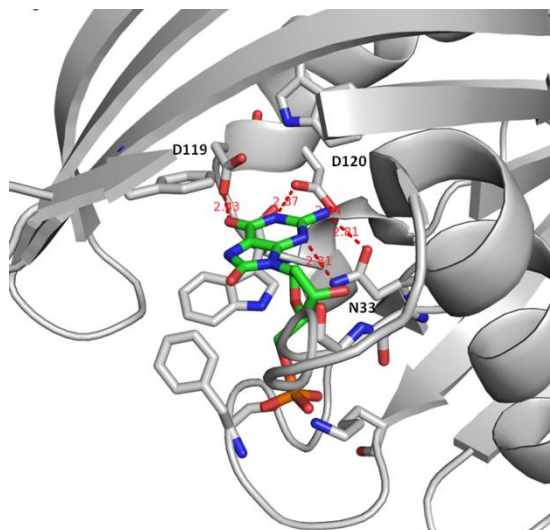


**Abbildung 46.** Bestimmung des IC<sub>50</sub>-Werts von **38** gegen MTH1 mit Hilfe der sigmoidalen Ausgleichskurve.

Der bestimmte IC<sub>50</sub>-Wert von **38** gegen MTH1 ist mit 151 µM als Ausgangspunkt der Untersuchungen vernünftig, insbesondere in Anbetracht der Tatsache, dass die Verbindung noch vielfältige Möglichkeiten zur Optimierung bietet (Abbildung 46.). Für besagte Optimierung der Bindungsaffinität ist es essentiell die Gegebenheiten in der Bindungstasche des Enzyms abschätzen zu können. Das Auftreten von Wasserstoff-brückendonoren oder –akzeptoren des Proteins in der Nähe des Inhibitors kann durch Einführung komplementärer Gruppen zu einer Steigerung der Affinität führen. Das Vorhandensein einer unbesetzten lipophilen Enzymkavität kann die Inhibitor-Enzym-Bindung durch Einbringung unpolarer Gruppen und damit verbundener VAN-DER-WAALS-Wechselwirkungen verstärken. Im vorliegenden Inhibitor kommt der Lage des Rutheniumzentrums und damit der Position des Carbonyl- und Cyclopentadienyl-Liganden eine immense Bedeutung zu, da sie erstens einen großen sterischen Bedarf besitzen und speziell letzterer für Modifikationen prädestiniert scheint.

### 3. Eigene Arbeiten

Da zu diesem Zeitpunkt keine Co-Kristallstruktur von **38** innerhalb der aktiven Tasche vorlag, wurde zunächst auf Informationen der 2011 veröffentlichten Struktur von PÅL STENMARK zurückgegriffen.<sup>[117]</sup> Die dort beschriebenen Wechselwirkungen zwischen 8-Oxo-dGMP und MTH1 konnten aufgrund des ähnlichen Ligandendesigns und unter Berücksichtigung einzelner Besonderheiten auf **38** übertragen werden (Abbildung 47).

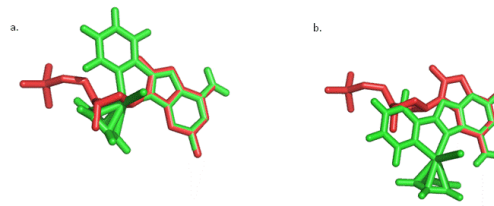


**Abbildung 47.** 8-Oxo-dGMP (grün) in der aktiven Tasche von MTH1. Wasserstoffbrückenbindungen zwischen 8-Oxo-dGMP und MTH1 sind in rot dargestellt; (PDB Code: 3ZR0).

Für die Wechselwirkungen des Substrates sind mehrere Aminosäureseitenketten verantwortlich. Tryptophan kann mit dem heteroaromatischen Purinsystem  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen eingehen, zudem wurden drei Seitenketten identifiziert: N33 und D119 sind wichtig für die Spezifität und D120 wird als unverzichtbar für die Bindung bezeichnet. Überraschenderweise werden kaum Wechselwirkungen zwischen dem 8-Oxo-Substituenten und MTH1 beobachtet, die Erkennung des oxidierten Nukleotids als Substrat erfolgt voraussichtlich durch Verschiebung des Lactam-Lactim-Gleichgewichts auf die Seite der Lactim-Form. Dieses Tautomer wird vermutlich durch den 8-Oxo-Substituenten stabilisiert.<sup>[117]</sup>

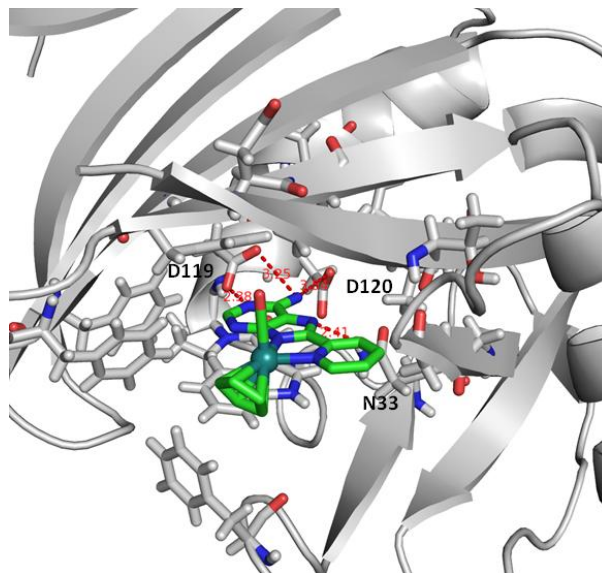
Die Anwesenheit zweier Wasserstoffbrückendonoren (6-OH und 2-NH<sub>2</sub>) hat zur Folge, dass für die Bindung des Inhibitors zwei verschiedene Bindungsmodi in Betracht gezogen werden müssen, da der 6-NH<sub>2</sub>-Substituent sowohl mit D119 als auch mit D120 Wasserstoffbrücken eingehen kann, was in zwei verschiedenen Orientierungen resultiert (Abbildung 48).

### 3. Eigene Arbeiten



**Abbildung 48.** Zwei mögliche Orientierungen von **38** (grün) durch Überlagerung mit dem 6-OH-Substituent (a.) oder dem 2-NH<sub>2</sub>-Substituent (b.) des 8-Oxo-dGMP (rot). Die Struktur von **38** wurde mit Hilfe von *CAChe Work System Pro Version 7.5.0.85* (FUJITSU LIMITED) für optimierte Geometrie (Standardverfahren) erstellt.

Durch Inkubation der von KATJA KRÄLING erhaltenen MTH1-Proteinkristalle mit einer Stammlösung von racemischem **38** (Endkonzentration: 1 mM) konnte von DR. HOLGER STEUBER eine Kristallstruktur erhalten werden mit der der Bindungsmodus von **38** bestimmt wurde (Abbildung 49).



**Abbildung 49.** Kristallstruktur von **38** (grün) in der aktiven Tasche von MTH1. Wasserstoffbrückenbindungen zwischen **38** und MTH1 sind in rot dargestellt.

Analog zur Co-Kristallstruktur mit 8-Oxo-dGMP kann auch hier eine  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkung zwischen dem heteroaromatischen Purin-System des Inhibitors und der Tryptophan-Seitenkette auftreten. Außerdem sind die Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Inhibitor und MTH1 zu erkennen. Die 6-NH<sub>2</sub>-Gruppe zeigt eine Wechselwirkung mit D120, dies entspricht der Orientierung b. (Abbildung 49.). Eine weitere Wasserstoffbrückenbindung wird zwischen der D119-Seitenkette und N-5 des Purinsystems beobachtet. Dies wird durch das Vorliegen ihrer protonierten Form aufgrund der unpolaren Proteinumgebung erklärt, wie zuvor in der Literatur beschrieben.<sup>[117]</sup> Ein dritter polarer Kontakt wird zwischen N7 des Pyridylpurins und N33 beobachtet. Der CO-Ligand zeigt in Richtung einer unpolaren Proteinregion, die von den Seitenketten der Aminosäuren Y7, M81 und V83 gebildet wird.



### 3. Eigene Arbeiten

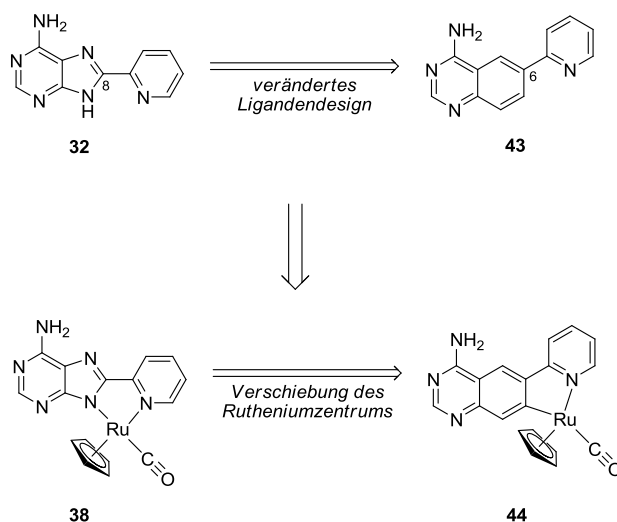
Der  $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>-Ligand ist einerseits in der Nähe der hydrophoben Seitenkette von F27, F74 und M81, andererseits Richtung Enzymtaschenöffnung lokalisiert.

Bei den starren Metallkomplexen hat die Position des Metallzentrums einen ausschlaggebenden Einfluss auf die Inhibitorbindung. Am Beispiel der Proteinkinase PAK1 konnte gezeigt werden, dass leichte Veränderungen in der Richtung der Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Inhibitoren und Kinase und eine leicht veränderte Position des Metallzentrums ohne Affinitätsverlust toleriert werden können.<sup>[172]</sup> Um die Metallposition im vorliegenden Fall zu verändern, wurde ein zweites Ligandengerüst entwickelt.

### 3. Eigene Arbeiten

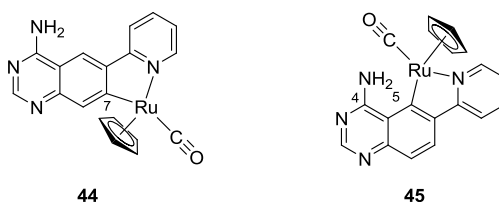
#### 3.2.2 Übergang zum Pyridylchinazolin-Design

Die Verschiebung der Position des Rutheniumzentrums wird durch die Modifikation des Pharmakophorliganden realisiert. Durch Ersetzen des 8-Pyridyl-substituierten Imidazolrings des 8-Pyridylpurins durch einen 6-Pyridyl-substituierten Benzolring entsteht ein weiterer Pharmakophorligand, das 6-(2-Pyridyl)chinazolin-4-amin (**43**). Dieses soll nach C-H-Aktivierung als bidentater, monoanionischer Ligand in der Lage sein stabile Metallkomplexe zu bilden (Schema 22).



**Schema 22.** Die Veränderung des Ligandengerüsts führt zu einer Verschiebung des Rutheniumzentrums bei **38** und **44**.

Ähnlich wie im Fall des 8-(2-Pyridyl)purin-6-amins (**32**) ist auch in diesem Fall die Bildung zweier Regioisomere möglich, da die C-H-Aktivierung, sowohl an C-5 oder als auch an C-7 erfolgen kann. Dabei ist die geplante Bildung von **44** möglicherweise durch Koordination des Rutheniums an der konvexen Seite des Liganden, und vom 4-NH<sub>2</sub>-Substituenten ungestört, begünstigt (Abbildung 50).

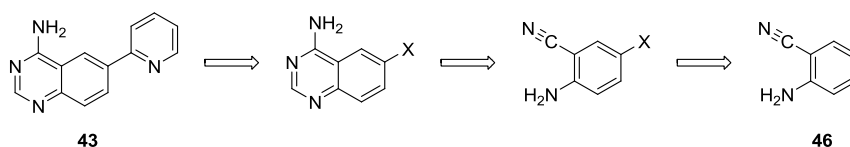


**Abbildung 50.** Mögliche Regioisomere nach C-H-Aktivierung an C-7 (**44**) oder C-5 (**45**).

### 3. Eigene Arbeiten

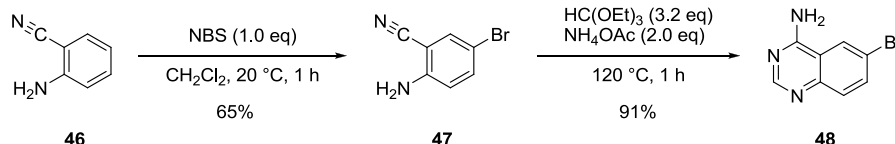
#### 3.2.3 Synthese von 6-(2-Pyridyl)chinazolin-4-amin (**43**)

Nach retrosynthetischen Überlegungen kann 6-(2-Pyridyl)chinazolin-4-amin (**43**) ausgehend von kommerziell erhältlichen 2-Aminobenzonitril (**46**) dargestellt werden (Schema 23).



**Schema 23.** Retrosynthese des 6-(2-Pyridyl)chinazolin-4-amins (**43**), X= Halogen.

Die ersten beiden Stufen der Synthese stellten die Halogenierung von **46** und der Aufbau des Pyrimidinrings dar. Die selektive Bromierung beziehungsweise Iodierung in 6-Position der Startverbindung **46** konnte in Anlehnung an literaturbekannte Synthesen, vermittelt durch *N*-Bromsuccinimid in Dichlormethan oder Iodmonochlorid in Essigsäure, erfolgen.<sup>[173-175]</sup> Beide Varianten wurden erfolgreich, in Ausbeuten von 69% respektive 65%, durchgeführt und führten bei der folgenden STILLE Kupplung, in nahezu identischen Ausbeuten, zum Kupplungsprodukt. Aufgrund der besseren Handhabbarkeit von *N*-Bromsuccinimid wurde seine Verwendung dem reaktiveren Iodmonochlorid vorgezogen. Die Reinigung von **47** erfolgte durch Umkristallisation aus einem Hexan/Toluol-Gemisch. Der Pyrimidinring konnte durch Modifikation einer Literatursynthese<sup>[176]</sup> in einer lösungsmittelfreien Dreikomponenten Reaktion in einer Ausbeute von 91% aufgebaut werden. Die Reinigung von **48** erfolgte durch Waschschrte mit Wasser und Ethanol (Schema 24).

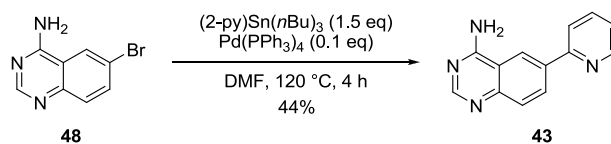


**Schema 24.** Erste und zweite Stufe der Pyridylchinazolin-Synthese.

Beim Ringschluss diene *ortho*-Ameisensäuretriethylester als Synthon für C-2 und Ammoniumacetat für N-3. Mechanistisch betrachtet bildet sich durch eine doppelte Kondensationsreaktion des *ortho*-Esters mit der 2- $\text{NH}_2$ -Gruppe und einer dritten Kondensation mit entstandenem Ammoniak ein Amidin, das durch intramolekularen Angriff des Nitrils den Ringschluss vollführt und zum 4-Aminopyrimidin tautomerisiert.

In der letzten Stufe der Ligandensynthese erfolgte die Einführung des 2-Pyridylsubstituenten durch palladiumkatalysierte C-C-Bindungsknüpfung in einer STILLE Kupplung (Schema 25). Nach Säulenchromatographie konnte der finale Ligand **43** in einer Ausbeute von 44% erhalten werden.

### 3. Eigene Arbeiten



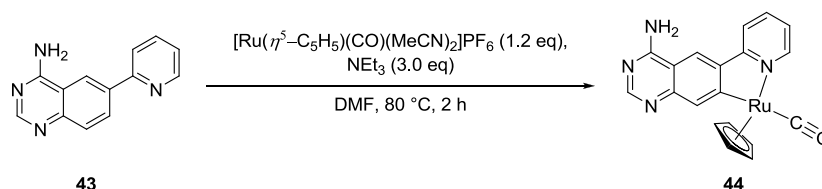
**Schema 25.** Einführung des 2-Pyridylsubstituenten mit Hilfe einer STILLE Kupplung.

Ausgehend vom kommerziell verfügbaren **46** konnte die Synthese von **43** demnach innerhalb von drei Stufen und mit einer Gesamtausbeute von 28% erfolgen. Die Reinigungsmethoden nach den ersten beiden Stufen, Umkristallisation und Waschschriffe erlaubten die Synthese des 6-Bromchinazolin-4-amins (**48**) im Multigramm-Maßstab. Verglichen mit der Synthese von **32** konnte durch die schutzgruppenfreie Route eine Stufe und ein säulenchromatographischer Reinigungsschritt vermieden werden, die Gesamtausbeute blieb dennoch fast identisch.

### 3. Eigene Arbeiten

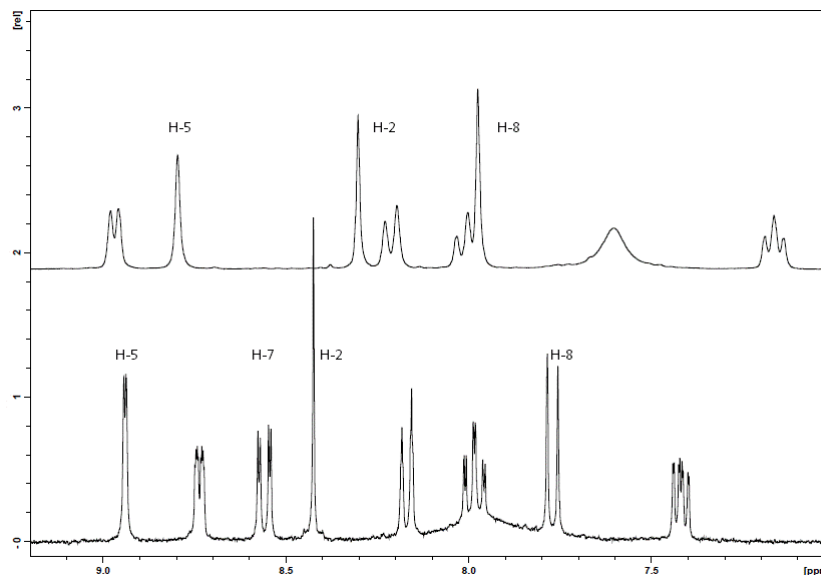
#### 3.2.4 Untersuchungen zur Koordinationschemie des 6-(2-Pyridyl)chinazolin-4-amins

Die Koordinationsreaktion von **43** mit dem  $[\text{Ru}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{CO})(\text{MeCN})_2]\text{PF}_6$ -Vorläuferkomplex wurde in *N,N*-Dimethylformamid bei 80 °C durchgeführt. Der gelbe Ruthenium-Komplex **44** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung in einer Ausbeute von 70% isoliert (Schema 26).



**Schema 26.** Synthese des Pyridylchinazolinokomplexes **44** durch C-H-Aktivierung.

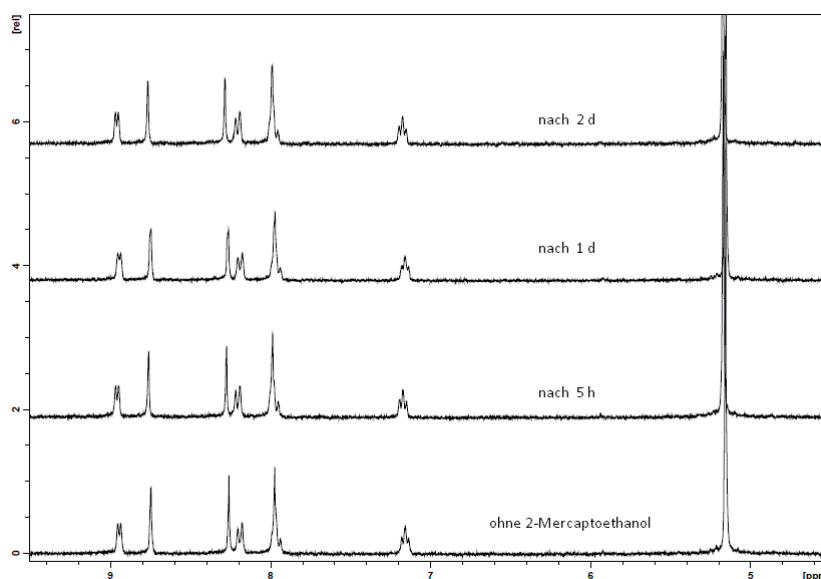
Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des erhaltenen Komplexes gibt Auskunft über die Position der C-H-Aktivierung (Abbildung 51). Im Vergleich zu **43**, bei dem die benachbarten Protonen (H-7 und H-8) eine Kopplungskonstante von 8.8 Hz aufweisen, sind im Spektrum des Halbsandwichkomplexes **44** keine Kopplungen der drei Protonen des Chinazolinsystems (H-2, H-5 und H-8) zu erkennen. Bei einer C-H-Aktivierung von C-5 müssten die Signale von den benachbarten Protonen H-7 und H-8 als Dubletts auftreten.



**Abbildung 51.** Vergleich des Aromatenbereichs der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren (300 MHz, 300 K) von **43** (unten) mit **44** (oben) beide in  $\text{DMSO-}d_6$  aufgenommen. Das Auftreten der Singulets für H-5 und H-8 bei letzterem belegt die C-H-Aktivierung von 7-C-H.

#### 3.2.5 Voruntersuchungen: Komplexstabilität und Kinaseninhibition

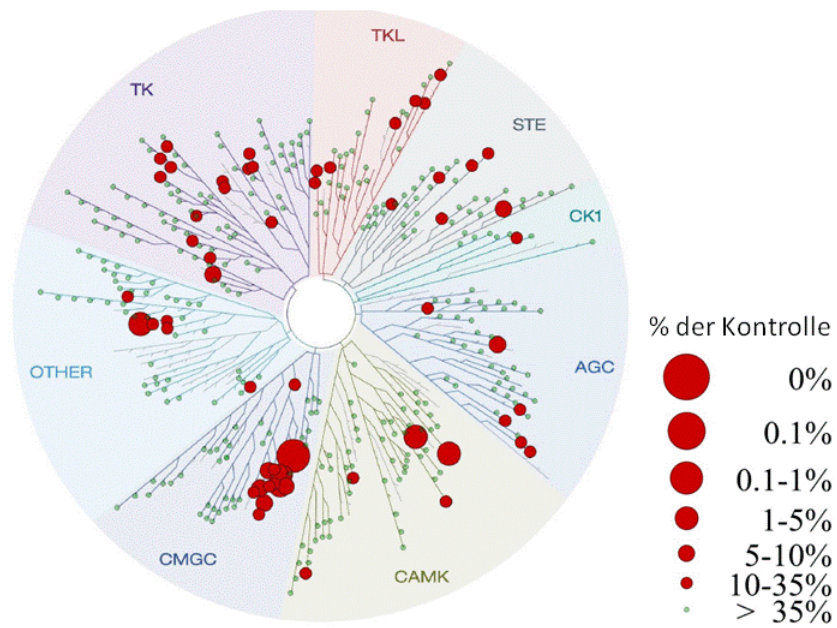
Im Vorfeld zur Durchführung von Screenings und Enzymassays wurde auch im Falle von **44** ein Stabilitätstest in Anwesenheit von 2-Mercaptoethanol *via*  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie analog zu vorherigen Experimenten durchgeführt (Abbildung 52). Im Verlauf des Stabilitätsexperimentes wurde beobachtet, dass sich keine Veränderungen in den Spektren über den Beobachtungszeitraum ergaben. Es konnte weder die Entstehung weiterer Signalsätze im Aromatenbereich, noch das Auftreten zusätzlicher Signale um das Cyclopentadienyl-Signal beobachtet werden. Im Vergleich **38** scheint der **44** sogar eine verbesserte Stabilität aufzuweisen.



**Abbildung 52.** Ausschnitt aus dem  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (300 MHz, 300 K) von **44** (5 mM) in einer Mischung aus  $\text{DMSO-}d_6/\text{D}_2\text{O}$  (9:1), in Anwesenheit von 2-Mercaptoethanol (5 mM) nach verschiedenen Zeiten aufgenommen.

Um auch hier einen Eindruck über das Profil der inhibierten Kinasen zu gewinnen wurde mit **44** ebenfalls ein Kinascreening (KINOMESCAN) mit einer Inhibitorkonzentration von  $10\ \mu\text{M}$  durchgeführt (Abbildung 53).<sup>[159,160]</sup> Die gute Selektivität von **38** konnte von **44** noch übertroffen werden. Die Primärdaten deuten auf eine geringere Anzahl an inhibierten Kinasen hin, eine Häufung ist immer noch im CMGC-Zweig des Dendrogramms auszumachen. Im Gegensatz zu Komplex **38** besitzt nur eine Kinase einen %-der-Kontrolle-Wert von unter einem Prozent, was einem Selektivitätswert von 0.3% entspricht. Bei dieser Kinase handelt es sich um SRPK1 (0.3% der Kontrolle). Da es bei einer ATP-Konzentration von  $1\ \mu\text{M}$  nicht möglich war eine sigmoidale Ausgleichskurve zu beschreiben, stellt diese jedoch vermutlich ein falsch-positives Ergebnis dar. SRPK1 wies bei einer Inhibitorkonzentration von  $100\ \mu\text{M}$  noch eine Restaktivität von 60% auf. Die Bestimmung des  $\text{IC}_{50}$ -Werts einer zweiten inhibierten Kinase, MNK2 (2.8% der Kontrolle), ergab bei einer ATP-Konzentration von  $1\ \mu\text{M}$  und einer Vierfachbestimmung  $1.6\ \mu\text{M}$ .

### 3. Eigene Arbeiten

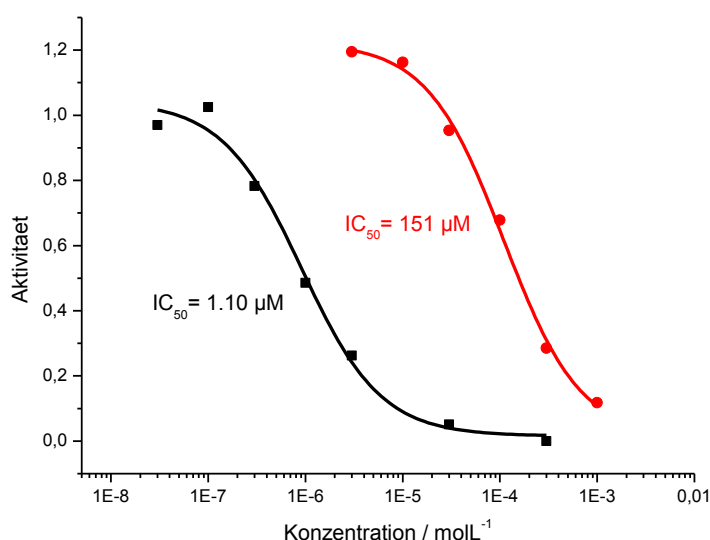


**Abbildung 53.** Graphische Darstellung der Primärdaten des Kinase-Screenings von **44** (KINOMESCAN). Die Größe der roten Kreise korreliert mit der Inhibition der Kinasen, ihre Lage ist durch die Zugehörigkeit zu verschiedenen Unterfamilien festgelegt.

### 3. Eigene Arbeiten

#### 3.2.6 Bestimmung des $IC_{50}$ -Werts von **44** gegen MTH1

Nach den vielversprechenden Ergebnissen der Voruntersuchungen, der verbesserten Stabilität und dem günstigen Profil der Kinaseninhibierung, sollte die Bestimmung des  $IC_{50}$ -Werts gegen MTH1 weiteren Aufschluss über die Eignung von **44** als MTH1-Inhibitor geben (Abbildung 54).



**Abbildung 54.** Gegenüberstellung der  $IC_{50}$ -Kurven von **38** (rot) und **44** (schwarz) gegen MTH1. Der  $IC_{50}$ -Wert von **44** ist mit 1,10 µM um mehr als zwei Größenordnungen besser als der  $IC_{50}$ -Wert von **38**.

Der  $IC_{50}$ -Wert gegen MTH1 wurde in einer Vierfachbestimmung in Gegenwart von 25 µM 8-Oxo-dGTP ermittelt und betrug 1,10 µM. Verglichen mit dem vorherigen Design (151 µM) führte die Modifikation des Ligandengerüsts zu einer deutlichen Affinitätssteigerung um mehr als zwei Größenordnungen.

Dieses Ergebnis begründete die Wahl von **44** als neue Leitstruktur für MTH1-Inhibitoren. Weitere Vorteile des Pyridylchinazolinsystems sind die praktische, dreistufige Ligandensynthese, die Bildung nur eines Regioisomers während der C-H-Aktivierung, die verbesserte Stabilität und schließlich das günstige Inhibitionsprofil gegenüber Kinasen. Die nachfolgenden Untersuchungen zur Struktur-Aktivitäts-Beziehung wurden folglich mit modifizierten Derivaten von **44** durchgeführt.



### 3.3 Optimierung der MTH1-Inhibition – Struktur-Wirkungs-Beziehungen

#### 3.3.1 Allgemeine Betrachtungen zu Modifikationsmöglichkeiten

Ein großer Vorteil der Verwendung von Metallkomplexen als Enzyminhibitoren ist ihre modulare Synthese. Durch die getrennte Synthese der beiden Komplex-Bausteine können Veränderungen unabhängig voneinander eingeführt werden. Im hier gewählten Ansatz wurde zunächst jeweils nur eine Komponente des Komplexes, entweder der Pharmakophorligand oder das Metallfragment variiert. Die Evaluation dieser Veränderungen erfolgte durch Messung der Restaktivität von MTH1 bei bestimmten Konzentrationen, beziehungsweise durch die jeweiligen  $IC_{50}$ -Werte. Im letzten Schritt könnten die jeweils besten Modifikationen kombiniert und der resultierende  $IC_{50}$ -Wert bestimmt werden (Abbildung 55).

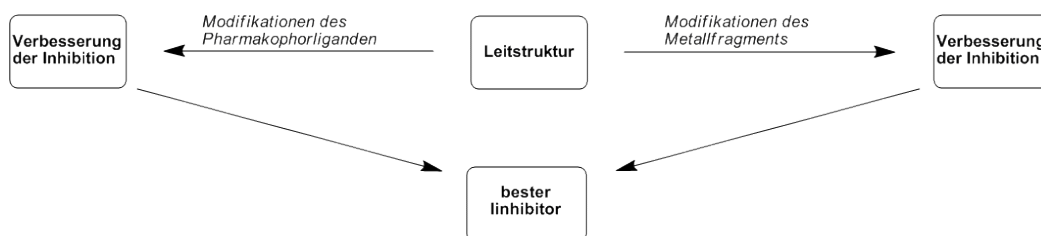


Abbildung 55. Optimierung der Leitstruktur durch Kombination der optimierten modifizierten Bausteine.

#### 3.3.2 Modifikationen des Metallfragments

Zunächst wurde der Einfluss des Metallfragments auf die Wirkung des Inhibitors untersucht. Idealerweise führt die Einführung der Metallkomponente zu einer gesteigerten Affinität des Komplexes zu MTH1 im Vergleich zum Pharmakophorliganden **43** (Abbildung 56).

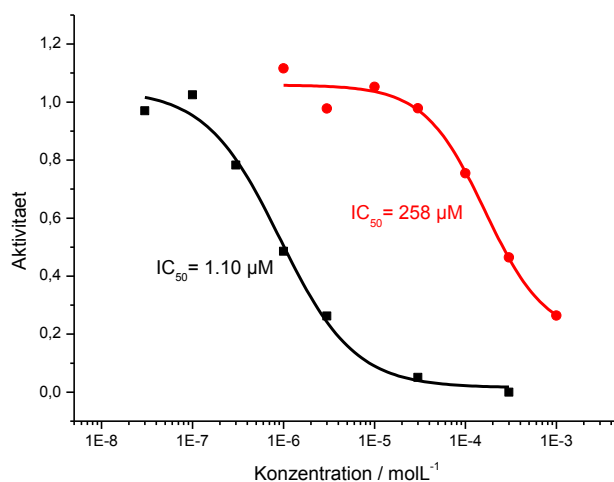
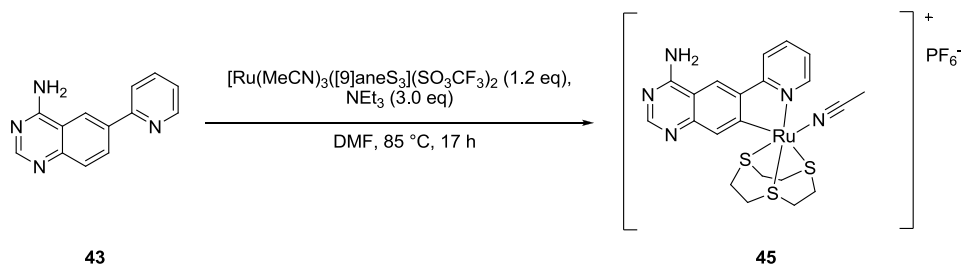


Abbildung 56. Vergleich der  $IC_{50}$ -Kurven des Pharmakophorliganden **43** (rot) und **44** (schwarz). **43** inhibiert MTH1 mit einem  $IC_{50}$ -Wert von 258  $\mu$ M deutlich schlechter als **44**.

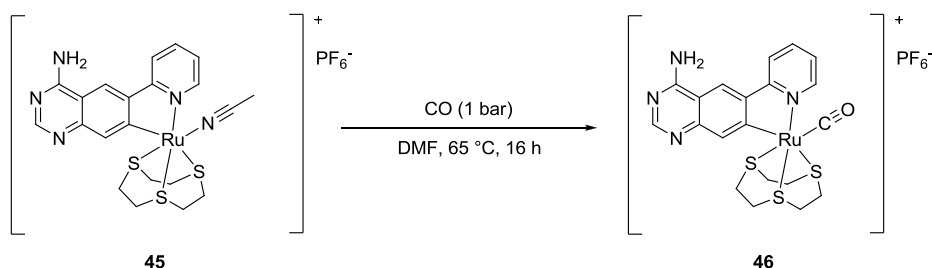
### 3. Eigene Arbeiten

Der deutlich schlechtere  $IC_{50}$  von **43** ( $258 \mu M$ ) veranschaulicht die große Bedeutung des Metallfragments für die Affinität des Inhibitors. Die Untersuchung der Präferenz für den  $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>-Liganden wurde durch dessen Ersetzung mit dem ebenfalls tridentaten 1,4,7-Trithiacyclononan-Liganden ([9]aneS<sub>3</sub>) bewerkstelligt. Dafür wurde ein entsprechender [Ru(MeCN)<sub>3</sub>([9]aneS<sub>3</sub>)](SO<sub>3</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Vorläuferkomplex verwendet.<sup>[177]</sup> Der kationische, oktaedrische Komplex **45** konnte in einer Ausbeute von 36% isoliert werden (Schema 27).



**Schema 27.** Einführung des dreizähligen 1,4,7-Trithiacyclononan-Liganden.

Der semi-labile Acetonitril-Ligand von **45** konnte in einer abschließenden Reaktion durch verschiedene monodentate Liganden ersetzt werden. Bei der Verwendung monoanionischer Liganden resultiert ein Neutralkomplex, bei Verwendung des neutralen Carbonyl-Liganden folglich der Kationkomplex **46** (Schema 28).



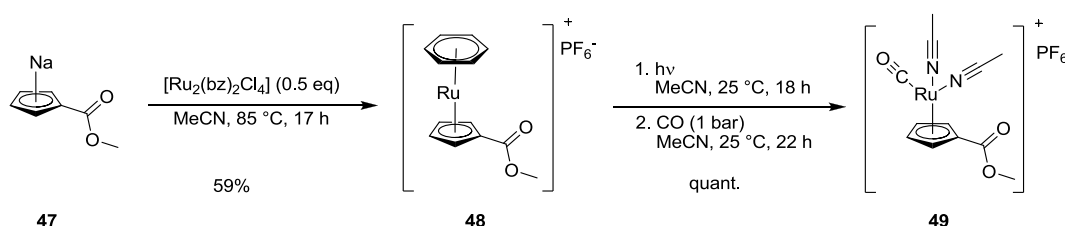
**Schema 28.** Substitution des semi-labilen MeCN-Liganden durch einen CO-Liganden.

Durch Verwendung des Carbonyl-Liganden enthält der erhaltene Komplex, bis auf den veränderten dreizähligen Liganden, die gleichen Komponenten wie **44**. Der sterisch anspruchsvollere 1,4,7-Trithiacyclononan-Ligand besitzt einen größeren Platzbedarf als der  $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>-Ligand. Ohne basische Aufarbeitung nach der C-H-Aktivierung konnte eine Verbindung isoliert werden, die ein zusätzliches Signal im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum bei etwa 13.5 ppm aufweist. Dies deutet auf eine Protonierung von N-1 oder N-3 hin und belegt deren erhöhte Basizität, die sich positiv auf die Ausbildung der Wasserstoffbrücken mit dem Enzyme auswirken könnte. Die Herstellung des Komplexes verdeutlicht, dass die Verwendung verschiedener Metallvorläuferkomplexe nicht nur einen Einfluss auf die Struktur des erhaltenen Komplexes ausübt, sondern dass sich auch dessen elektronische Eigenschaften verändern. Der erhaltene  $IC_{50}$ -Wert von  $30.4 \mu M$  spiegelt demnach die

### 3. Eigene Arbeiten

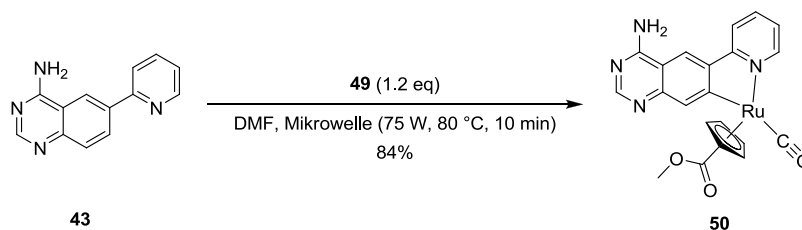
Gesamtheit der sterischen und elektronischen Veränderungen wieder. Dieser Wert zeigt zwar, dass sich die Inkorporation einer unpolaren Komponente positiv auf die Affinität auswirkt, das Ergebnis aber nicht an den 30-fach besseren IC<sub>50</sub>-Wert von **44** heranreicht.

Ein ebenfalls wichtiger Aspekt stellt die Vielfalt der Modifikationsmöglichkeiten am  $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>-Ring dar, die bereits etabliert sind. Ein interessanter Gesichtspunkt der Substitution am Cyclopentadienyl-Ring ist durch dessen Rotationsmöglichkeit gegeben. Diese Flexibilität trifft auf die starre Struktur des restlichen Systems und ermöglicht dadurch die passende Ausrichtung des Substituenten in der aktiven Tasche. Aus synthetischem Gesichtspunkt legt die Einführung eines Methylesters am  $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>-Ring den Grundstein für nachfolgende chemische Transformationen. Diese ist literaturbekannt und erfolgte zu Beginn der Vorläuferkomplex-Synthese (Schema 29).<sup>[158]</sup>



**Schema 29.** Literaturbekannte Einführung des Methylester-Substituenten am  $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>-Ring.

Nach Umsetzung von **49** mit **43** in einer Mikrowellenreaktion wurde der Methylester-Komplex **50** in einer Ausbeute von 84% erhalten (Schema 30).

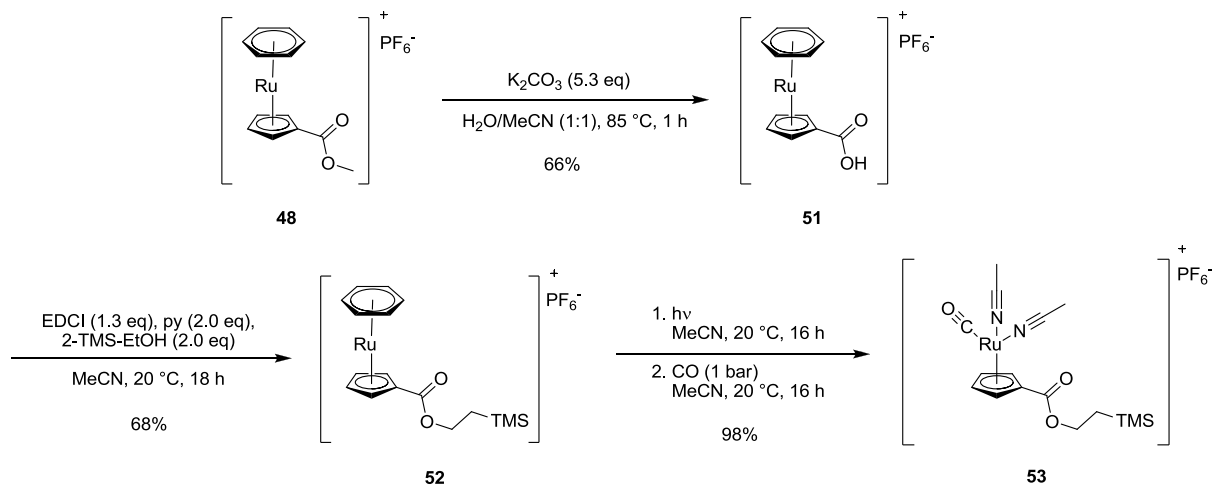


**Schema 30.** Synthese des Methylester- Komplexes **50**.

Um die freie Carbonsäurefunktionalität im Komplex zu erhalten, war zunächst geplant eine Esterschutzgruppe auf der Stufe des Vorläuferkomplexes zu verwenden, die unter milden Bedingungen abgespalten werden kann. In früheren Arbeiten wurde dazu der 2-Trimethylsilylethylester verwendet. Dieser kann durch Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur abgespalten werden.<sup>[157]</sup> Dazu wurde der Ruthenium-Sandwichkomplex **48** unter basischen Bedingungen zur freien Carbonsäure **51** umgesetzt. Danach erfolgte, unter Verwendung von 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid (EDCI) und Pyridin, die Veresterung mit 2-Trimethylsilylethanol. Der entstandene Ester **52** erwies sich unter den nachfolgenden Photolysebedingungen als stabil: Im ersten Schritt wurde der Benzol-Ligand photolytisch abgespalten, das als Lösungsmittel verwendete

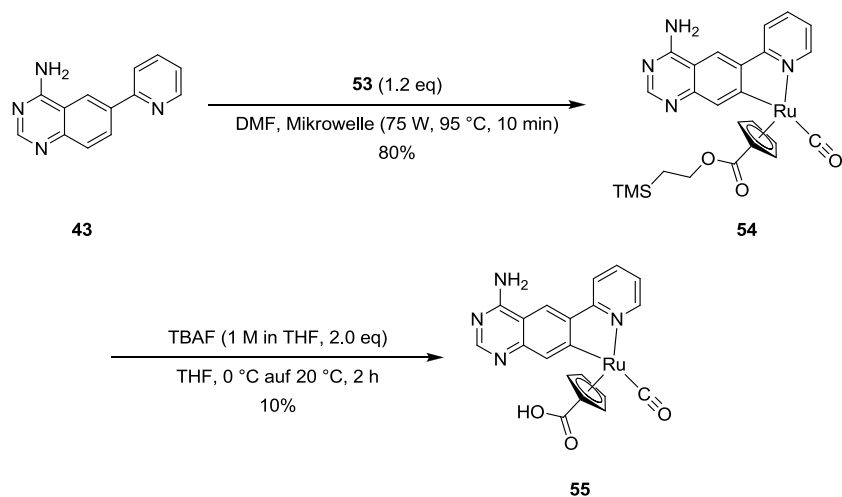
### 3. Eigene Arbeiten

Acetonitril besetzte die drei freien Koordinationsstellen. Da dieser Teilschritt in quantitativer Ausbeute ablief, konnte das Rohprodukt sofort im zweiten Teilschritt der Reaktion eingesetzt werden. Unter CO-Atmosphäre erfolgte der Austausch eines Acetonitril-Liganden gegen einen Carbonyl-Liganden bei Raumtemperatur (Schema 31).



**Schema 31.** Synthese des 2-Trimethylsilylethylester-Vorläuferkomplexes **53**.<sup>[157]</sup>

Der Vorläuferkomplex **53** wurde in einer Mikrowellenreaktion mit **43** umgesetzt, so dass Ruthenium-Komplex **54** in 80%-iger Ausbeute erhalten werden konnte. Die nachfolgende Entschützungsreaktion verlief in schlechter Ausbeute von 10% (Schema 32).

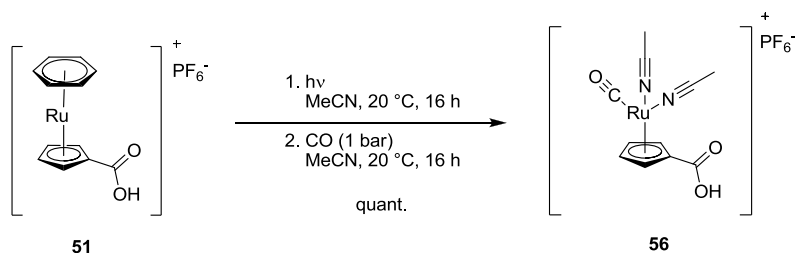


**Schema 32.** Synthese des Pyridylchinazolin-Komplexes **54** und Entschützung zur freien Säure **55**.

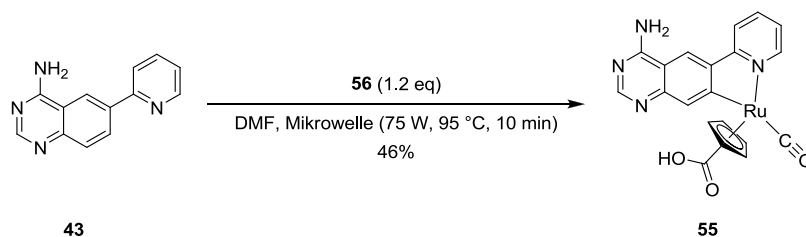
Aus diesem Grund wurde eine Alternativsynthese für dieses wichtige Zwischenprodukt untersucht. Dafür wurde zunächst **51**<sup>[157]</sup> photolysiert und quantitativ zum Vorläuferkomplex **56** umgesetzt (Schema 33). Halbsandwichkomplex **56** konnte mit **43** umgesetzt werden und führte direkt zu **55**. (Schema 34) Vergleicht man die Gesamtausbeute von **55** ausgehend von

### 3. Eigene Arbeiten

**51** beträgt diese bei der Synthese *via* **54** etwa 5% verglichen mit 46% bei der direkten Synthese, so dass letztere einen deutlich effizienteren Zugang darstellt.

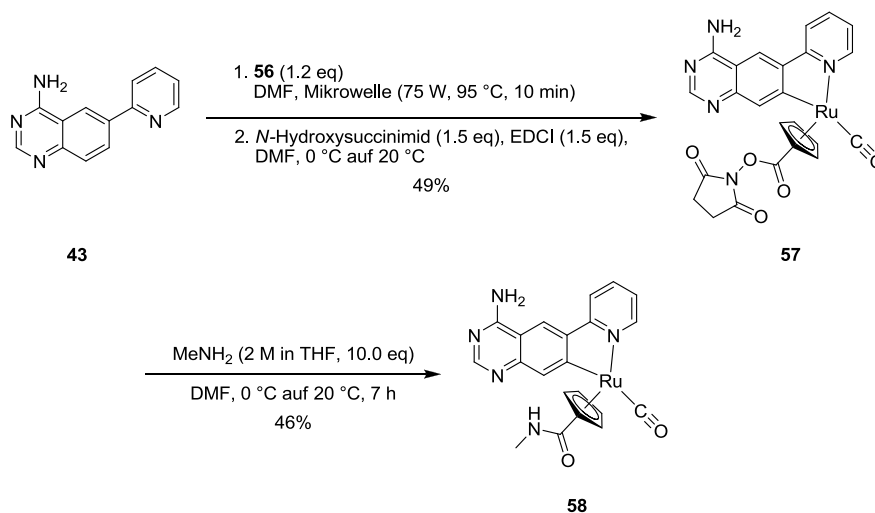


**Schema 33.** Synthese des Carbonsäure-Vorläuferkomplexes **56**.



**Schema 34.** Direkte Synthese von **55** aus **43** mit Vorläufer-Komplex **56**.

Sowohl **55** als auch der analoge Sandwichkomplex **51** stellen wichtige Zwischenstufen für weitere Modifikationen dar. Im ersten Fall führt die *in situ* Umsetzung von **55** mit *N*-Hydroxysuccinimid und EDCI zum Aktivester **57**, der nachfolgend mit Aminen wie bei **58** zum jeweiligen Amid umgesetzt werden konnte (Schema 35).

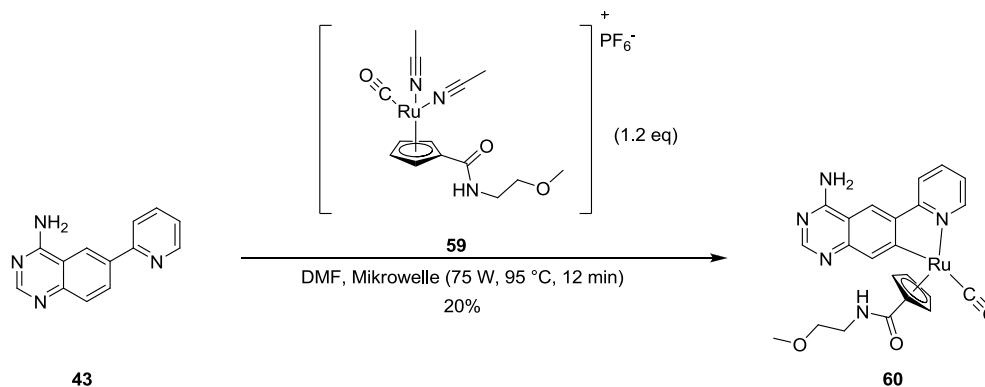


**Schema 35.** Synthese von **58** über den Aktivester-Komplex **57**.

Im zweiten Fall wurde ein Vorläuferkomplex von ELISABETH MARTIN verwendet, bei dem der 2-Methoxyethylamidsubstituent auf der Stufe des Sandwichkomplexes eingeführt wurde. Der Amid-substituierte Sandwichkomplex konnte photolysiert werden und der

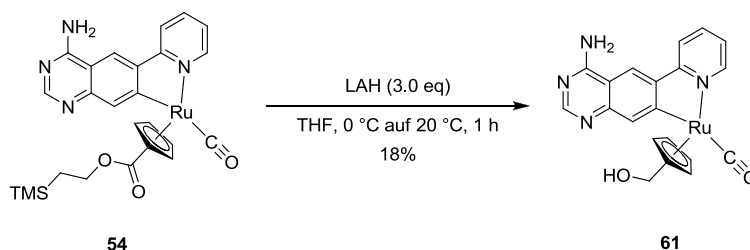
### 3. Eigene Arbeiten

Vorläuferkomplex **59** wurde mit **43** umgesetzt (Schema 36). Insbesondere die Amidsynthese über die Aktivesterverbindung **57** bietet einen schnellen und zuverlässigen Zugang zu verschiedensten Amiden, sodass die Möglichkeit besteht eine Inhibitorbibliothek aufzubauen.



**Schema 36.** Synthese des 2-Methoxyethylamid-Komplexes **60** mit dem modifizierten Vorläuferkomplex **59**.

Um den Einfluss der Carbonylgruppe zu untersuchen wurde der Ester-Substituent von **54** zur Hydroxymethyl-Gruppe reduziert. Dies konnte mit Hilfe von Lithiumaluminiumhydrid realisiert werden (Schema 37).

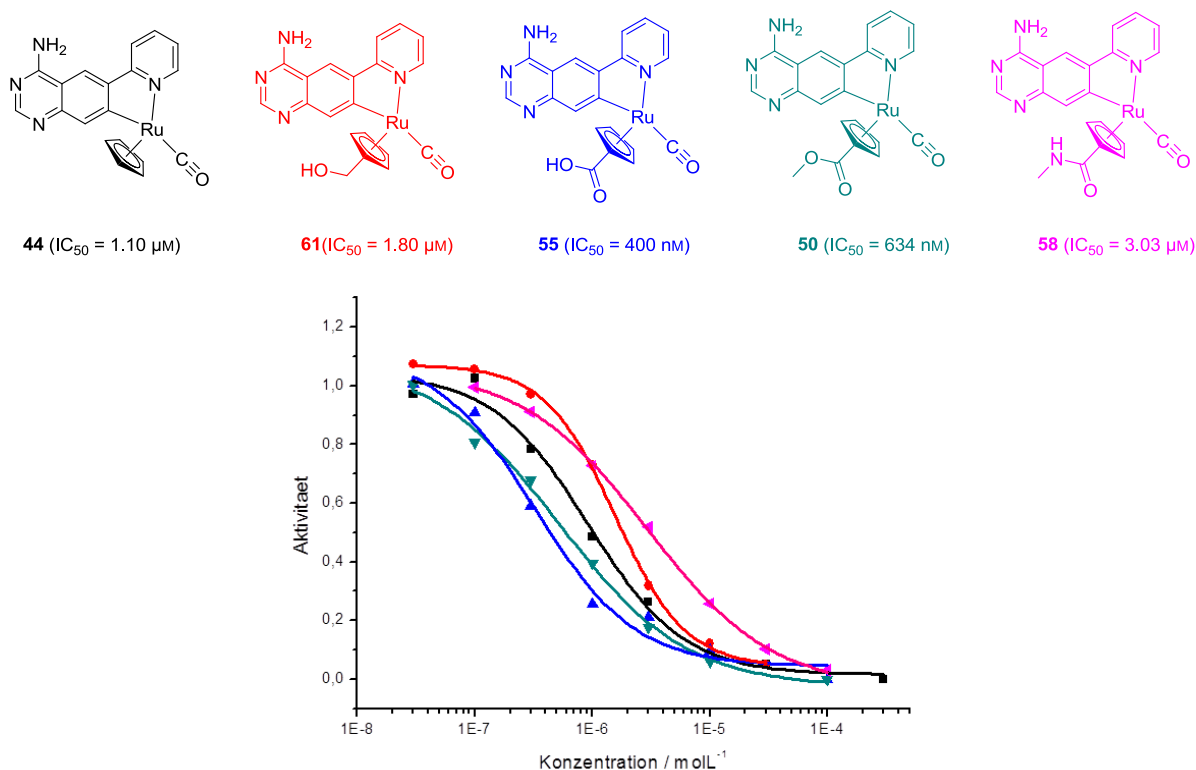


**Schema 37.** Reduktion von **54** zum 2-Hydroxymethyl-substituierten Komplex **61**.

Die vielfältigen Modifikationsmöglichkeiten des  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$ -Liganden können auf verschiedenen Ebenen der Synthesesequenz durchgeführt werden. Somit wird einerseits der Zugang zu einer großen Anzahl an Verbindungen erleichtert, andererseits können bevorzugte Substituenten eventuell bereits auf der Stufe der Vorläuferkomplexe eingeführt werden, um die Anzahl der Reaktionsstufen auf Komplexebene zu verringern.

### 3. Eigene Arbeiten

Der Einfluss der Substituenten auf die Affinität der Komplexe wurde durch Messung der Enzymaktivitäten von MTH1 in Anwesenheit verschiedener Inhibitoren untersucht. Dazu wurden ihre  $IC_{50}$ -Werte bestimmt (Abbildung 57).

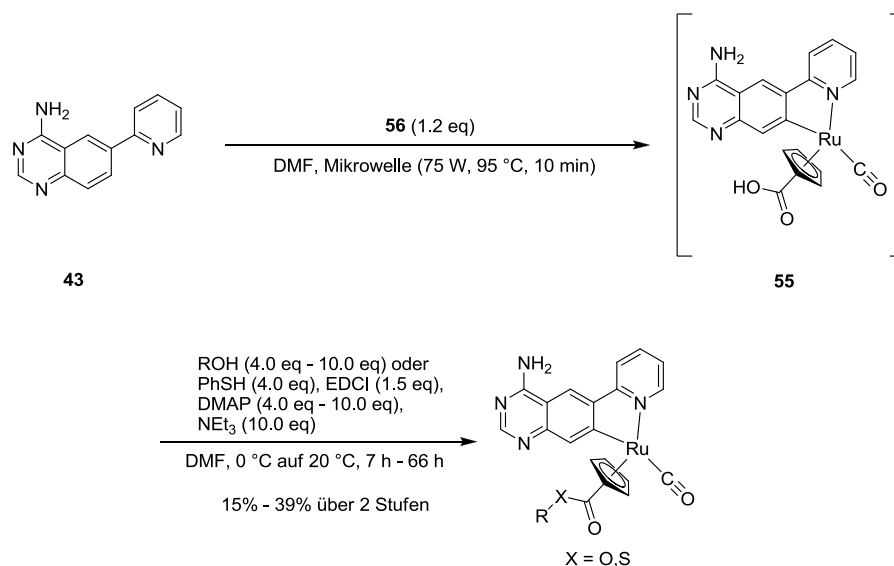


**Abbildung 57.** Sigmoidale Ausgleichskurven und  $IC_{50}$ -Werte der  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$ -substituierten Inhibitoren **44**, **50**, **55**, **58** und **61** gegen MTH1.

Im Vergleich zu **44** führen je zwei der Substituenten zu schlechteren beziehungsweise besseren  $IC_{50}$ -Werten. Der Amid-substituierte Komplex **58** zeigt dabei die geringste Affinität zu MTH1 mit einem  $IC_{50}$ -Wert von  $3.03 \mu M$ , darauf folgt der Hydroxymethyl-substituierte Komplex **61** ( $1.80 \mu M$ ). Die Methylester- **50** und Carbonsäure-substituierten Komplexe **55** sind etwa um den Faktor zwei besser als **44** ( $634 \text{ nM}$  beziehungsweise  $400 \text{ nM}$ ). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass sich das amidische NH in der aktiven Tasche in räumlicher Nähe zu weiteren Wasserstoffbrückendonoren befindet, was sich ungünstig auf die Inhibitorbindung auswirkt. Die Bedeutung der Carbonyleinheit wird bei der Betrachtung des  $IC_{50}$ -Werts von **61** deutlich. Dieser ist etwa um den Faktor zwei schlechter als der  $IC_{50}$ -Wert von **44**. Verbindung **55** besitzt den besten  $IC_{50}$ -Wert, dennoch bietet die Klasse der Ester durch Veränderungen der Seitenkette zahlreiche Möglichkeiten die Bindungseigenschaften zu optimieren. Sowohl der 2-Trimethylsilylethylester als auch das 2-Methoxyethylamin zeigten bei Untersuchung der Enzymaktivität jeweils höhere Restaktivitäten als bereits untersuchte Vergleichsverbindungen, daher wurde auf die Bestimmung ihrer  $IC_{50}$ -Werte verzichtet.

### 3. Eigene Arbeiten

Der Aufbau einer Ester-Bibliothek konnte in einer zweistufigen Eintopfreaktion erfolgen, bei der Aktivester **55** ohne vorherige Reinigung direkt mit verschiedenen Alkoholen, unter Bedingungen der milden STEGLICH-Veresterung<sup>[178]</sup>, umgesetzt wurde. Neben EDCI als Kupplungsreagenz und dem entsprechenden Alkohol wurde zudem 4-Dimethylaminopyridin als nukleophiler Katalysator zugesetzt (Schema 38).



**Schema 38.** Synthese der verschiedenen (Thio)Ester in einer zweistufigen Eintopfreaktion aus **43** über **55**; X = O, S, R = siehe Tabellen 2 – 6.

Dies ist der geringeren Nukleophilie der Hydroxygruppe im Vergleich zur Aminogruppe geschuldet. Der nukleophile Katalysator reagiert dabei zunächst schnell mit dem gebildeten Kupplungsaddukt bestehend aus Carbonsäure und EDCI zu einem reaktiven Amid und unterdrückt dadurch das Auftreten der bekannten Nebenreaktion durch dessen intramolekulare Umlagerung zum *N*-Acylharnstoffderivat. Dieses reaktive Amid kann durch Reaktion mit dem Alkohol zum gewünschten Ester unter Freisetzung des nukleophilen Katalysators reagieren. Die Synthese einiger Ester und eines Thioester wurde von KRISTIN RICHTER im Zuge ihrer Bachelorarbeit durchgeführt.<sup>[186]</sup>

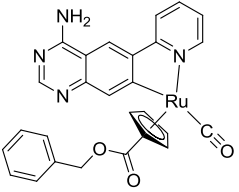
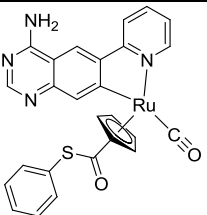
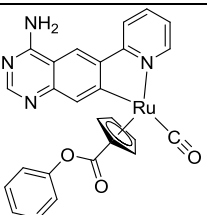
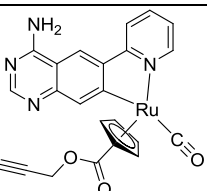
Auf eine Isolierung von **55** konnte verzichtet werden, was den schnellen Aufbau einer Bibliothek vereinfachte. Die Ausbeuten der zweistufigen Sequenz lagen zwischen 15% und 39% und waren für die Charakterisierung der Verbindungen und die Durchführung der Aktivitätsassays ausreichend.



### 3. Eigene Arbeiten

Die Ausbeuten und Ergebnisse der Restaktivitätsbestimmungen der ersten Ester und des Phenylthioesters gegenüber MTH1 sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

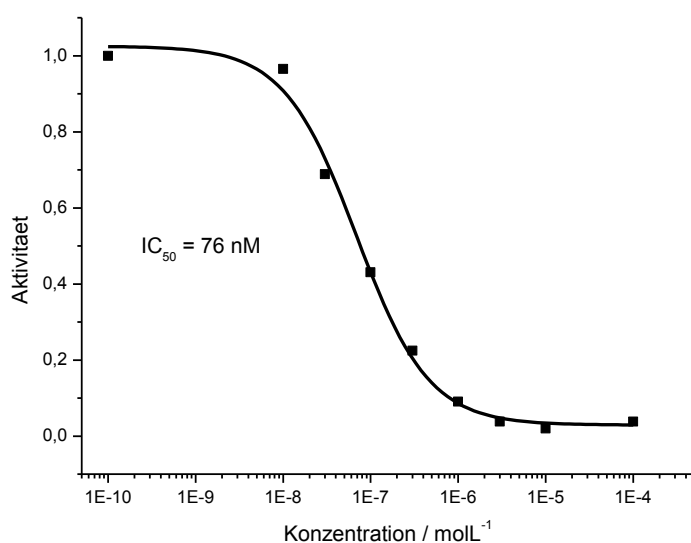
**Tabelle 2. Ausbeuten und Ergebnisse der Restaktivitätsbestimmungen von 62 – 65 gegen MTH1.**

Inhibitor	Ausbeute nach 2 Stufen	Restaktivität von MTH1 bei $C_{\text{Inhibitor}} = 700 \text{ nM}$
 <b>62</b>	19%	31%
 <b>63</b>	15%	39%
 <b>64</b>	39%	11%
 <b>65</b>	20%	nicht bestimmt

Der Phenylester **64** zeigte die niedrigste Restaktivität nach der Doppelbestimmung. Sein  $IC_{50}$ -Wert von 287 nM wurde in einer Vierfachbestimmung ermittelt. Dieses Ergebnis verdeutlicht, dass ein passender Ester-Substituent in der Lage ist, die Bindungseigenschaften zu verbessern und die Affinität der freien Säure zu übertreffen.

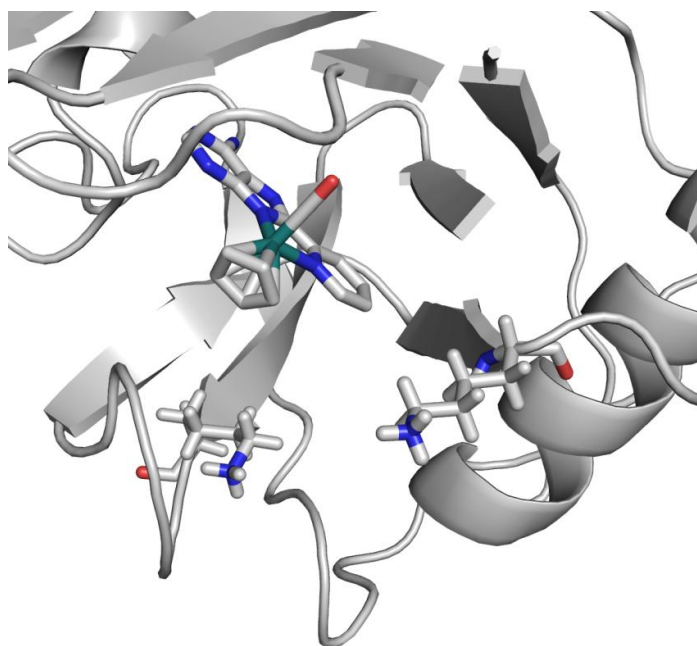
Der Aktivester **57**, der als Synthesestufe für die Amidbibliotheken synthetisiert wurde, überraschte nach Untersuchung seines  $IC_{50}$ -Werts: Mit 76 nM ist er etwa um Faktor acht besser als der  $IC_{50}$ -Wert von **50** und noch um Faktor drei bis vier besser verglichen mit **64** (Abbildung 58).

### 3. Eigene Arbeiten



**Abbildung 58.** Sigmoidale Ausgleichskurve und  $IC_{50}$ -Wert des Aktivesters **57** gegen MTH1.

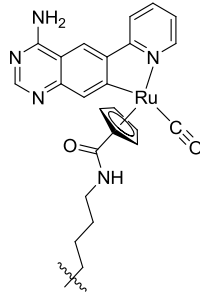
Da **57** bei Umgebungstemperatur rasch mit Aminen unter Ausbildung von Amiden reagiert und diese in Form von  $\epsilon$ -Aminogruppen der Lysin-Seitenketten in der aktiven Tasche von MTH1 vorliegen, könnte eine Reaktion zwischen Inhibitor und Enzym als Grund für die hohe Affinität von **57** in Betracht gezogen werden. Die Nukleophilie der Aminogruppen von K23 und K38 spielte schon bei der Reaktion mit der ADP- beziehungsweise ATP-Sonde beim ATPase-Screening (ActivX) eine Rolle (Abbildung 59).



**Abbildung 59.** Position von K23 (links) und K38 (rechts) in der Nähe des  $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>-Liganden von **38**.

### 3. Eigene Arbeiten

Die Inhibierung würde somit von einer reversiblen Inhibierung in eine irreversible Inhibierung übergehen. Zur Untersuchung ob **57** tatsächlich eine chemisch stabile kovalente Bindung mit MTH1 eingeht, wurde versucht das MTH1-Inhibitor-Addukt (Abbildung 60) per Proteinmassenspektrometrie von DR. UWE LINNE aus der Massenspektrometrie-Abteilung des Fachbereichs Chemie nachzuweisen.

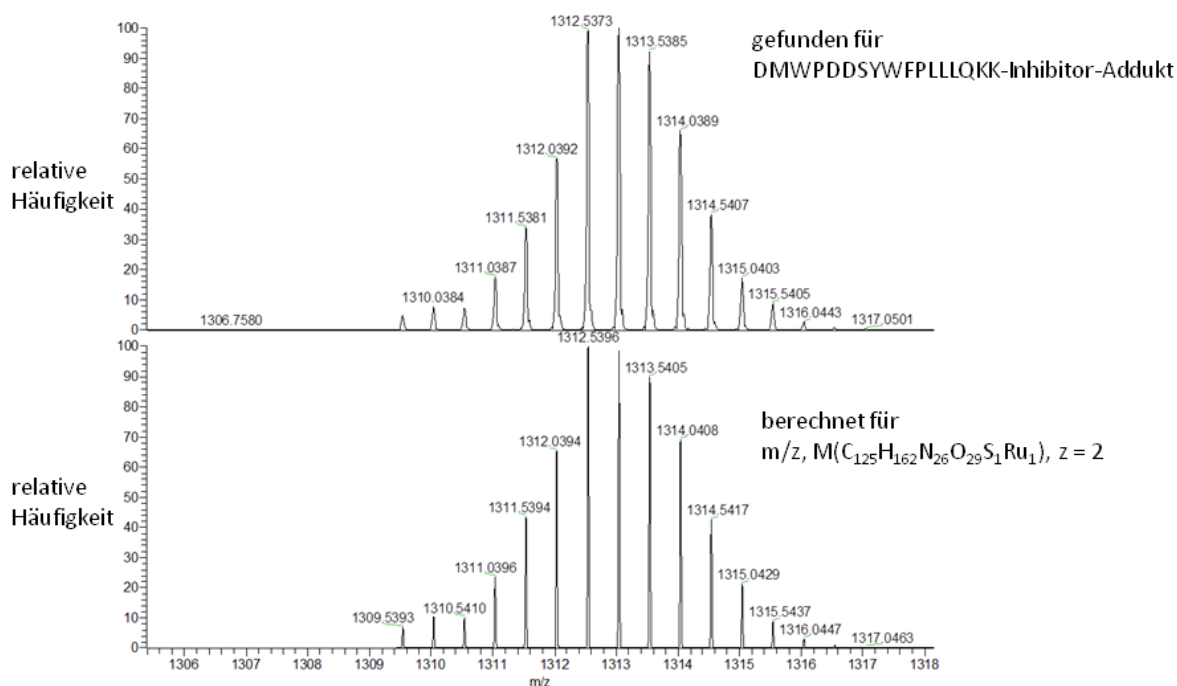


**Abbildung 60.** MTH1-Inhibitor-Addukt nach Reaktion einer  $\epsilon$ -Aminogruppe mit **57**.

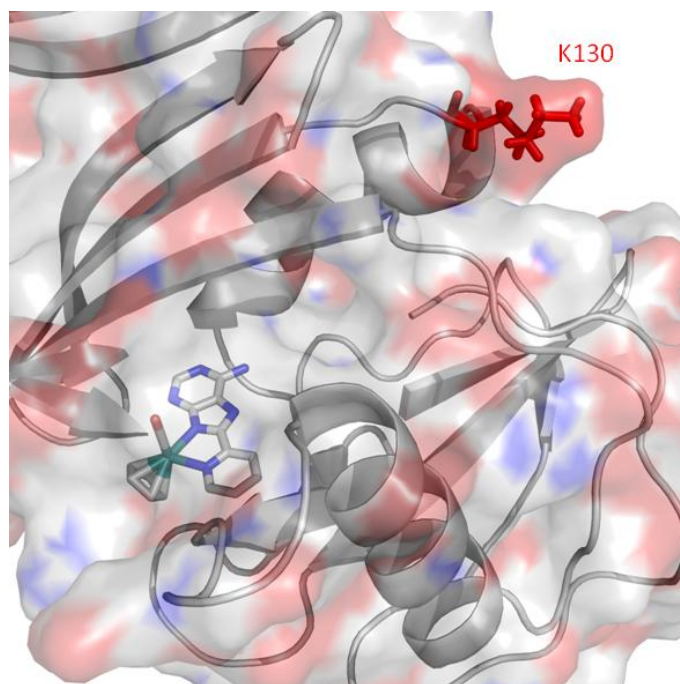
Dafür wurde MTH1 bei Raumtemperatur und bei 37 °C für 30 min mit drei Äquivalenten **57** und zur Kontrolle mit DMSO inkubiert. Von den drei Proben wurde die Proteinmasse mit Hilfe von Massenspektrometrie untersucht. In der Kontrollprobe wurde, wie zu erwarten war, die Proteinmasse von MTH1 (18232.22 Da) nachgewiesen. Nach Inkubation mit **57** bei Raumtemperatur und bei 37 °C wurden neben 18232 Da auch größere Massen detektiert: 18674 Da beziehungsweise 18673 Da. Die Massendifferenzen betrugen 442 Da beziehungsweise 441 Da. Nach Ausbildung einer kovalenten Amidbindung zwischen MTH1 und dem Inhibitor sollte sich die Masse um 443 Da erhöhen. Somit deutet das Ergebnis der Proteinmassenspektrometrie auf das Vorliegen eines Inhibitor-MTH1-Addukts im Verhältnis 1:1 hin.

Da ausschließlich das 1:1-Addukt identifiziert wurde scheint nur eine Lysin-Seitenkette als Reaktionspartner mit **57** zu fungieren. Um diese zu identifizieren sollten die Peptidfragmente des Addukts nach einem tryptischen Verdau untersucht werden. Ein erster gescheiterter tryptischer Enzymverdau offenbarte die Nachteile eines reaktiven Inhibitors. **57** reagiert wohl unselektiv mit Nukleophilen, so dass die katalytische Triade der Serinprotease Trypsin möglicherweise durch Reaktion der Serin-Seitenkette inaktiviert wurde. Dieses Problem konnte durch einen zusätzlichen Gelfiltrationsschritt zwischen Inkubation und Verdau gelöst werden, da hierbei der ungebundene Inhibitor **57** abgetrennt wurde. Es zeigte sich, dass das Peptidfragment DMWPDDSYWFPLLQK\*K die modifizierte Lysin-Seitenkette (K\*) enthält. In Abbildung 61 wird deutlich, dass sowohl der gefundene  $m/z$ -Wert als auch das Aufspaltungsmuster mit dem berechneten Spektrum übereinstimmen. Wider Erwarten handelt es sich bei dem modifizierten Lysin weder um K23 noch um K38, die sich in der Nähe der aktiven Tasche von MTH1 befinden, sondern um K130, das sich an der Enzymoberfläche in großem Abstand zur aktiven Tasche befindet (Abbildung 62).

### 3. Eigene Arbeiten



**Abbildung 61.** Vergleich der Massespektren der berechneten Masse (unten) mit der gefundenen Masse (oben).



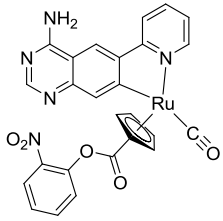
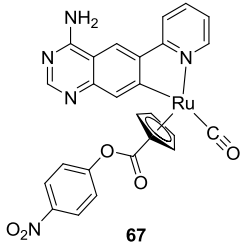
**Abbildung 62.** Co-Kristallstruktur von **39** und MTH1. K130, das mit **57** reagiert, ist in rot dargestellt.

Damit könnte entweder ein allosterischer Effekt für die Inhibition von MTH1 verantwortlich oder **57** stellt unabhängig von der kovalenten Bindung einen sehr guten kompetitiven Inhibitor dar. Zu diesem Zweck wurden weitere Verbindungen synthetisiert und die jeweiligen Restaktivitäten bestimmt. Die Reaktivität von Aktivestern kann über ihre

### 3. Eigene Arbeiten

elektronenziehenden Eigenschaften moduliert werden. Deshalb wurde der 2-Nitrophenyl- und 4-Nitrophenylester, analog zu den vorherigen Estern in Schema 38, synthetisiert (Tabelle 3).

**Tabelle 3.** Ausbeuten und Ergebnisse der Restaktivitätsbestimmungen von **66** und **67** gegen MTH1.

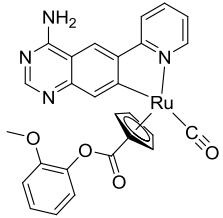
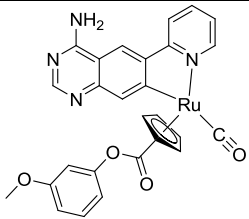
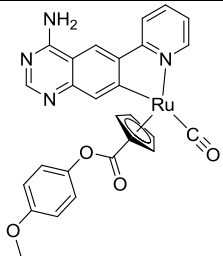
Inhibitor	Ausbeute nach 2 Stufen	Restaktivität von MTH1 bei $C_{\text{Inhibitor}} = 700 \text{ nM}$
 <b>66</b>	24%	44%
 <b>67</b>	38%	57%

Die Verbindungen **66** und **67** zeichneten sich durch relativ hohe Restaktivitäten von MTH1 aus, sodass ihre  $IC_{50}$ -Werte nicht bestimmt wurden. Die Wasserstoffbrückenakzeptorpositionen an der Ester-Seitenkette von **57** können von Methoxy-Substituenten am Phenylring nachgeahmt werden. Die elektronenreichen Substituenten führen dazu, dass sich die elektronischen Eigenschaften im Vergleich zum elektronenarmen Aktivester **57** umkehren, wodurch keine Reaktion mit Nukleophilen auftreten sollte.

### 3. Eigene Arbeiten

Die IC<sub>50</sub>-Werte der Methoxyphenylester **68**, **69** und **70** wurde untersucht. Die Ergebnisse der Doppelbestimmungen, sowie die Ausbeuten über die zweistufige Sequenz, sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

**Tabelle 4.** Ausbeuten und Ergebnisse der IC<sub>50</sub>-Wert-Bestimmung von **68** – **70** gegen MTH1

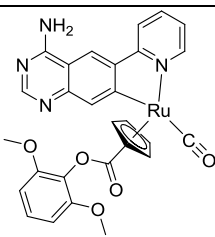
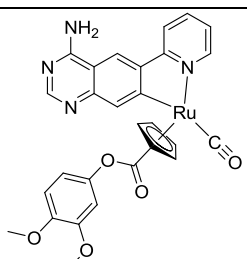
Inhibitor	Ausbeute nach 2 Stufen	IC <sub>50</sub> -Wert
 <b>68</b>	16%	59 nM
 <b>69</b>	27%	272 nM
 <b>70</b>	39%	189 nM

Die Verbindungen **68**, **69** und **70** weisen allesamt bessere IC<sub>50</sub>-Werte als **64** auf. Durch den +M- und +I-Effekt der Methoxysubstituenten könnte den Estersauerstoffatomen mehr Elektronendichte zugesprochen werden, wodurch sie bessere Wasserstoffbrückenakzeptoren darstellen würden. Der beste IC<sub>50</sub>-Wert wurde für **68** gemessen (59 nM), bei dem sich die Methoxygruppe als Wasserstoffbrückenakzeptor an ähnlicher Position wie das Imidcarbonyl bei **57** befindet. Bei **69** (189 nM) und **70** (272 nM) scheint sich der Substituent nicht an optimaler Position zu befinden, da Wasserstoffbrücken im Gegensatz zu VAN-DER-WAALS-Wechselwirkungen stark richtungsabhängig sind.

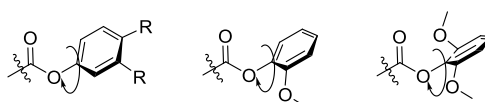
### 3. Eigene Arbeiten

Zur weiteren Untersuchung wurden die doppelt Methoxy-substituierte Phenylester **71** und **72** hergestellt und ihre IC<sub>50</sub>-Werte untersucht (Tabelle 5)

**Tabelle 5.** Ausbeuten und Ergebnisse der IC<sub>50</sub>-Wert-Bestimmung von **71** und **72** gegen MTH1.

Inhibitor	Ausbeute nach 2 Stufen	IC <sub>50</sub> -Wert
 <b>71</b>	29%	35 nM
 <b>72</b>	39%	205 nM

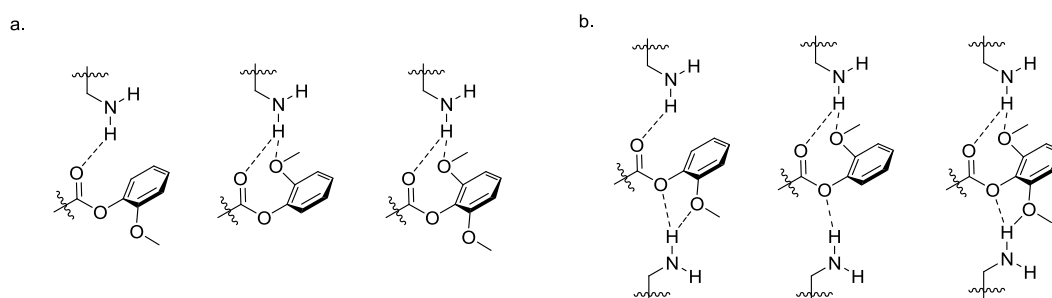
**72** liegt mit seiner Affinität gegenüber MTH1 zwischen den Werten von **69** und **70**, demnach führt ein größerer +M- und +I-Effekt nicht automatisch zu besseren IC<sub>50</sub>-Werten. Dagegen bewirkt die Einbringung einer zusätzlichen Methoxyfunktion in *ortho*-Position bei **71** eine Verbesserung des IC<sub>50</sub> Wertes um etwa den Faktor zwei. Die Struktur des Inhibitors im Bereich der Seitenkette wird maßgeblich von der Konformation des Esters beeinflusst. Diese verändert sich stark beim Übergang unsubstituierter beziehungsweise *meta/para*-substituierter Phenylestern zu *ortho*-beziehungsweise zweifach *ortho*-substituierten Phenylestern. Aus sterischen Gründen sollten alle genannten Ester in *E*-Konfiguration vorliegen, laut Literatur unterscheiden sich die Winkel zwischen COC<sub>Ar</sub>-C<sub>Ar</sub>, die durch Wechselwirkungen zwischen dem  $\pi$ -Orbital des Phenylrings, den  $\pi$ -Orbitalen des freien Elektronenpaares des Estersauerstoffatoms und den  $\pi$ -Orbitalen des Carbonylgruppe beeinflusst werden. Liegt kein *ortho*-Substituent vor, liegt der Winkel der untersuchten Phenylester zwischen 30° und 90°, wobei Ester mit einem Winkel zwischen 60° und 70° dem Minimum der Potentialfunktion der internen Rotation entsprechen. Dieses Minimum verschiebt sich bei einfacher *ortho*-Substitution in einen Bereich von 80° bis 85° und bei zweifacher *ortho*-Substitution auf 90° (Abbildung 63).<sup>[179]</sup>



**Abbildung 63.** Unterschiedliche Konformationen bei (un)substituierten Phenylestern; R= H, OMe.

### 3. Eigene Arbeiten

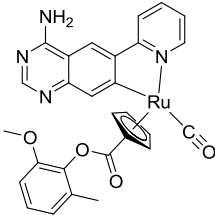
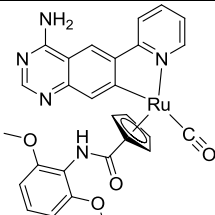
Zum einen ist vorstellbar, dass der Winkel für den Trend der Affinitäten verantwortlich ist, da diese mit der Zunahme des Winkels korrelieren. Zum anderen könnten bestehende Wasserstoffbrückenbindungen zwischen H-Donoren von MTH1 und den H-Akzeptoren des Inhibitors durch benachbarte Methoxygruppe unterstützt werden. Die verbesserte Affinität des doppelt *ortho*-substituierten Phenylesters **71** könnte durch die Unterstützung einer Wasserstoffbrückenbindung (Abbildung 64 a.) oder durch die Unterstützung zweier solcher Wechselwirkungen erklärt werden (Abbildung 64 b.).



**Abbildung 64.** Mögliche Wasserstoffbrücken zwischen Esterseitenkette und Enzymseitenketten.

Im weiteren Verlauf wurden sowohl der 2-Methoxy-6-methylphenylester **73** und das 2,6-Dimethoxyphenylamid **74** hergestellt und untersucht wie sich die Modifikationen auf die Bindungsstärke auswirken. Beide wurden analog zur Reaktion aus Schema 38 synthetisiert, wobei im Falle des Amids auf den Zusatz des 4-DMAPs als nukleophiler Katalysator verzichtet wurde (Tabelle 6).

**Tabelle 6.** Ausbeuten und Ergebnisse der IC<sub>50</sub>-Wert-Bestimmungen von **73** und **74** gegen MTH1.

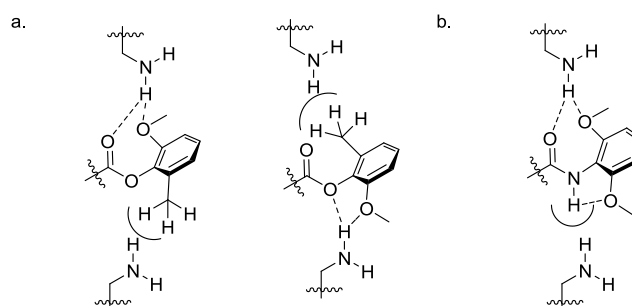
Inhibitor	Ausbeute nach 2 Stufen	IC <sub>50</sub> -Wert
 <p><b>73</b></p>	14%	616 nM
 <p><b>74</b></p>	17%	1.24 µM

**73** wurde als 2,6-disubstituierte Kontrollverbindung synthetisiert und zeichnet sich durch einen schlechten IC<sub>50</sub>-Wert von 616 nM aus. Er ist damit sogar ein schlechterer Inhibitor als



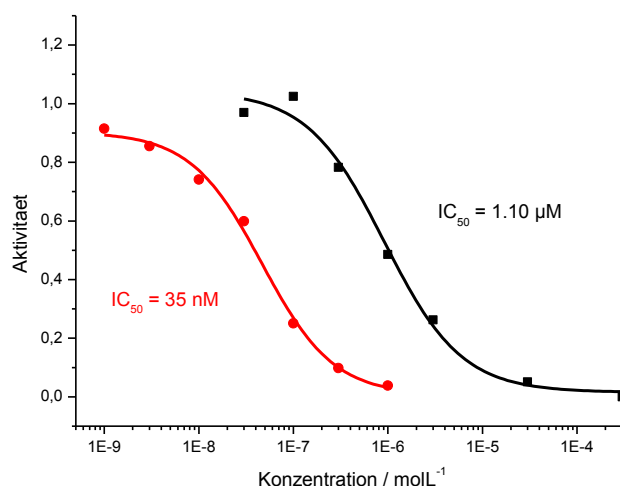
### 3. Eigene Arbeiten

Phenylester **64**. Aus struktureller Sicht sollte die Konformation von **73** der von **71** ähneln. Mögliche Gründe für die schlechtere Inhibition könnten zum Beispiel die Lage der Methylgruppe in einem hydrophilen Bereich der aktiven Tasche oder die Verhinderung einer Wasserstoffbrücke zwischen Inhibitor und Enzym sein (Abbildung 65 a.). **74** stellt zwar im Vergleich zum Methylamid **58**, mit einem  $IC_{50}$ -Wert von  $1.24\ \mu\text{M}$ , einen besseren Inhibitor für MTH1 dar, ist aber immernoch schlechter als **44**. Die amidische NH-Funktionalität könnte zum einen die Konformation hin zu einem kleineren Winkel zwischen Phenylring und Ester-Ebene durch eine mögliche intramolekulare Wasserstoffbrücke mit einer Methoxygruppe beeinflussen. Zum anderen könnte eine mögliche Wechselwirkung zwischen **74** und MTH1 durch die Nähe zweier Wasserstoffbrückendonoren gestört werden (Abbildung 65 b.).



**Abbildung 65.** Mögliche Störung der Inhibitor-Enzym-Wechselwirkung durch den sterischen Effekt einer Methylgruppe (a.) und das Vorhandensein einer amidischen NH-Gruppe (b.), im zweiten Fall treten eventuell zusätzliche Auswirkungen auf die Konformation auf.

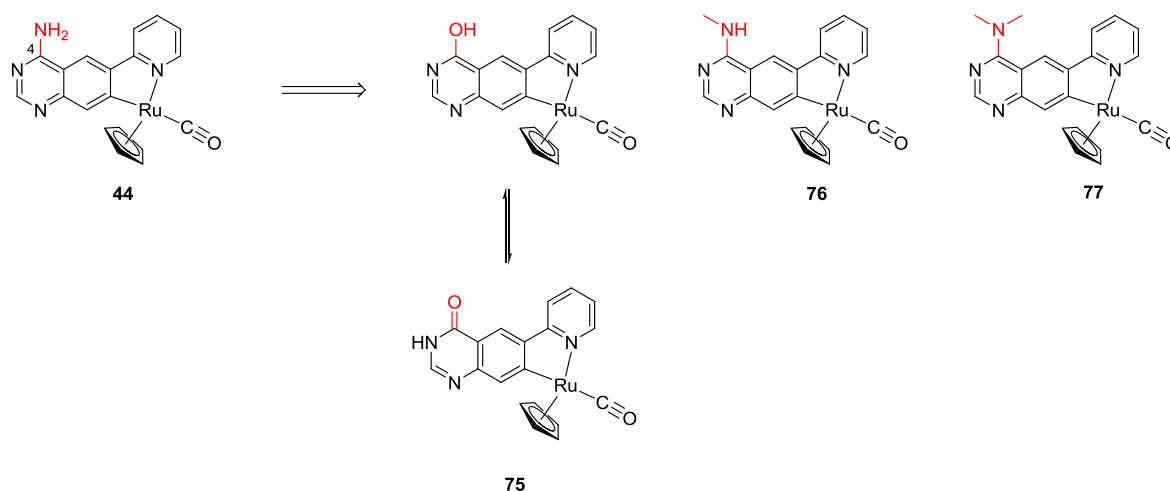
Durch Aufbau einer Bibliothek an  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$ -modifizierten Komplexen und Untersuchung der Struktur-Wirkungs-Beziehung konnte bei **71** ein Substituent gefunden werden, der in einer Verbesserung des  $IC_{50}$ -Werts um den Faktor 30 verglichen mit **44** resultierte (Abbildung 66.).



**Abbildung 66.** Vergleich der sigmoidalen Ausgleichskurven von **44** (schwarz) und **71** (rot) gegen MTH1.

#### 3.3.3 Modifikation des Pharmakophorliganden

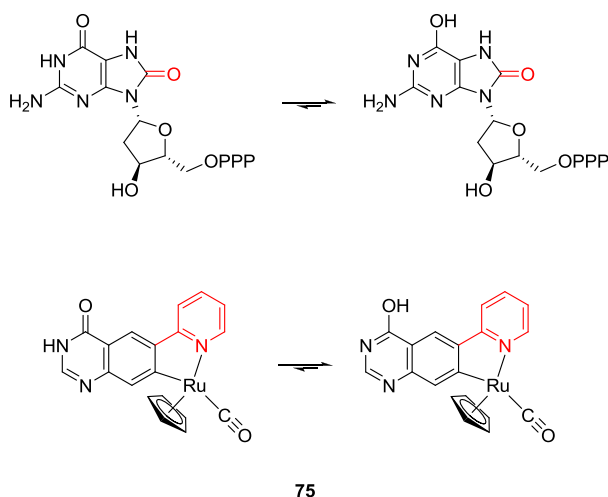
Nicht nur Veränderungen am Metallfragment können zu einer Erhöhung der Affinität führen, sondern auch Variationen am Pharmakophorliganden selbst. Die Untersuchungen dazu erfolgten parallel zu den zuvor Beschriebenen. Folglich wurden sie mit dem unsubstituierten  $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>-Ring vorgenommen und konnten somit mit **44** verglichen werden. Der Pharmakophorligand befindet sich, im Gegensatz zum  $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>-Ring, tiefer in der aktiven Tasche und tritt über  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen und Wasserstoffbrückenbindungen mit MTH1 in Kontakt. Zur Untersuchung der Wasserstoffbrückenbindungen wurde zunächst die 4-Aminofunktion variiert (Abbildung 67).



**Abbildung 67.** Ruthenium-Komplexe nach Modifikation des Pharmakophorliganden am C-4-Substituent.

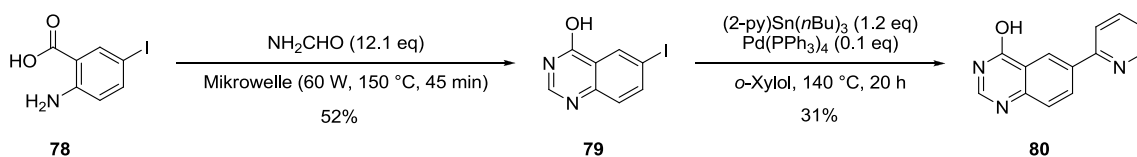
Durch Einführung einer Hydroxy- oder Methylaminogruppe bleibt die Wasserstoffbrückendonoreigenschaft erhalten, im Fall der Dimethylaminogruppe hingegen nicht. Im ersten Fall können zwei tautomere Formen, das Chinazolin-4-ol und das Chinazolin-4(3*H*)-on, mit vertauschtem Donor-Akzeptor-Motiv vorliegen. Dies ist auch bei 8-Oxo-dGTP, einem natürlichen Substrat von MTH1 der Fall und spielt womöglich bei der Substratspezifität gegenüber dGTP eine wichtige Rolle. Das Vorhandensein des elektronenziehenden 2-Pyridylsubstituenten könnte demnach eine ähnliche Auswirkung auf das Tautomerengleichgewicht haben (Abbildung 68.).

### 3. Eigene Arbeiten



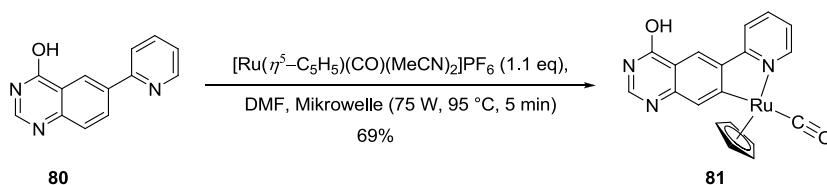
**Abbildung 68.** Tautomere Formen von 8-Oxo-dGTP und **75**. Elektronenziehende Substituenten sind rot gekennzeichnet.

Die Einführung der Hydroxygruppe wurde von HEINRICH RUDY im Rahmen seiner Bachelorarbeit durchgeführt.<sup>[180]</sup> Sie kann ausgehend von **78** innerhalb einer zweistufigen Synthese erfolgen (Schema 39). In der ersten Stufe führt eine Mikrowellen-unterstützte NIEMENTOWSKY-Reaktion zum Ringschluss<sup>[181]</sup> bevor eine STILLE-Kupplung in der zweiten Stufe den Pharmakophorliganden **80** liefert.



**Schema 39.** Synthese des Pharmakophorliganden **80**.

Die Synthese des zugehörigen Halbsandwichkomplexes **81** gelang in einer Mikrowellenreaktion in guter Ausbeute von 69% (Schema 40).

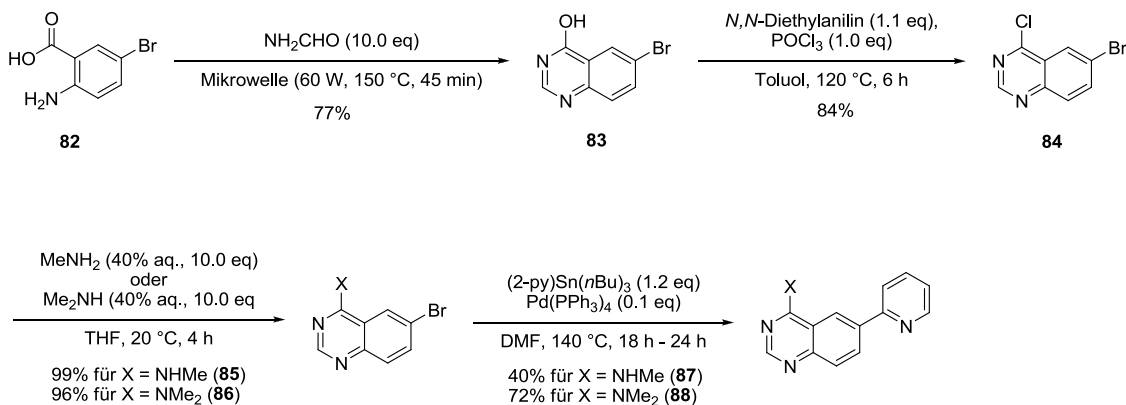


**Schema 40.** Komplexsynthese von **81** aus **80**.

Die Methylgruppe an 4-NH<sub>2</sub> könnte durch den größeren +M- und +I-Effekt die Basizität der Pyrimidinstickstoffe erhöhen und somit die Stärke der Wasserstoffbrücken positiv beeinflussen. Die Einbringung zweier Methylgruppen verstärkt diesen Effekt einerseits, andererseits verhindert sie auch die Ausbildung der Wasserstoffbrücke zur Aminogruppe.

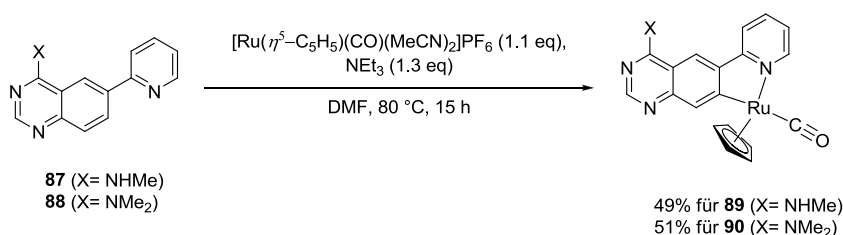
### 3. Eigene Arbeiten

Die Einführung der Methylamino- beziehungsweise Dimethylaminogruppe erfolgte durch nukleophile, aromatische Substitution von 6-Brom-4-chlor-chinazolin<sup>[182]</sup>, das für beide Zielverbindungen eine wichtige Vorstufe darstellt. Die beiden Liganden, sowie die jeweiligen Komplexe wurden ebenfalls von HEINRICH RUDY im Verlauf seiner Bachelorarbeit synthetisiert (Schema 41).<sup>[180]</sup>



Schema 41. Synthese des Methylamin- (87) und Dimethylaminliganden (88).

Die entsprechenden Halbsandwichkomplexe wurden in guter Ausbeute nach Reaktion mit dem Rutheniumvorläuferkomplex erhalten (Schema 42).

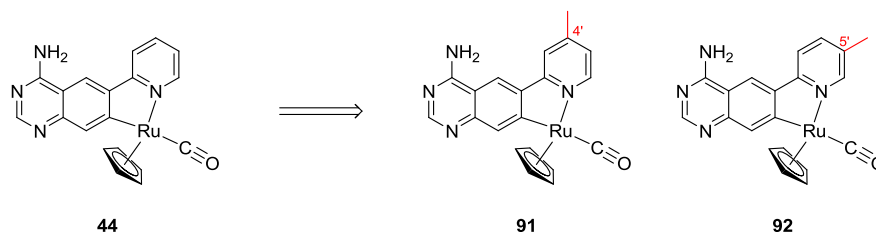


Schema 42. Synthese der jeweiligen Ruthenium-Komplexe 89 und 90.

Zur Untersuchung der Affinität von **81**, **89** und **90** wurde die Restaktivität von MTH1 bei einer Inhibitorkonzentration von 1  $\mu\text{M}$  untersucht, was etwa dem IC<sub>50</sub>-Wert von **44** entspricht. Nach Doppelbestimmungen zeigten alle Aktivitätsbestimmungen volle Enzymaktivität. Bei **81** wird im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum nur ein Signalsatz beobachtet, was auf die Dominanz einer der beiden Tautomere schließen lässt. Die Bande im Infrarotspektrum bei  $\nu(\text{C=O}) = 1672 \text{ cm}^{-1}$  deutet auf ein Vorliegen der Amidform hin. Das somit inverse Donor-Akzeptormotiv könnte die Verschlechterung der Affinität erklären. Durch die Ersetzung der 6-NH<sub>2</sub> durch eine Methylaminogruppe (**89**) wird die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen nicht unterbunden. Dennoch scheinen die sterischen Ansprüche innerhalb der aktiven Tasche keine zusätzliche Methylgruppe zu tolerieren. Die zweite Methylgruppe bei **90** führte nicht nur zu einem noch größeren sterischen Anspruch des Inhibitors, sondern unterbindet die Ausbildung der Wasserstoffbrücke komplett.

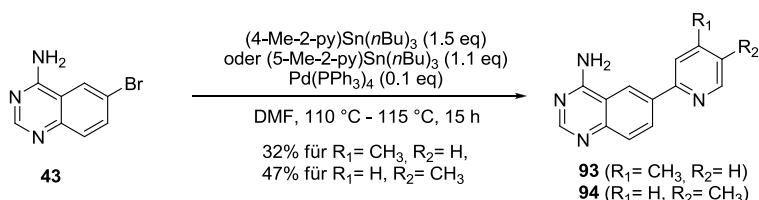
### 3. Eigene Arbeiten

Durch die mangelnde Flexibilität der Inhibitoren gewinnen die sterischen Gegebenheiten der aktiven Tasche an Bedeutung. Die Untersuchung des chemischen Raums kann durch die Einführung von Methylgruppen an unterschiedlichen Inhibitorpositionen erfolgen. Zunächst wurden Methylgruppen am 2-Pyridylring an Position 4' und 5' eingeführt (Abbildung 69).



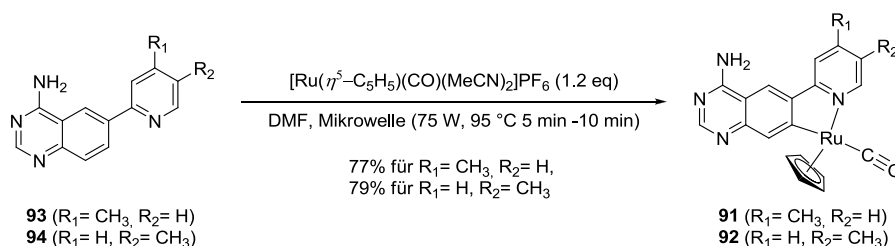
**Abbildung 69.** Einführung von Methylgruppen an 4'- und 5'-Position des 2-Pyridylrings.

In diesen Positionen sollte, im Gegensatz zu 3' und 6', der Abstand sowohl zum Chinazolinssystem als auch zum Rutheniumzentrum ausreichend sein, um sterische Einflüsse, beispielsweise auf die Orientierung des Pyridylrings und die Komplexbildung auszuschließen. Für die Synthese der jeweiligen Pharmakophorliganden **93** und **94** wurde **48** mit den entsprechenden Zinnorganyle in einer STILLE-Kupplung umgesetzt (Schema 43.). Die Zinnorganylen konnten jeweils aus 2-Brom-4-methylpyridin und 2-Brom-5-methylpyridin durch Brom-Lithium-Austausch und Transmetallierung mit Tri(*n*-butyl)zinnchlorid hergestellt werden.<sup>[151,183]</sup>



**Schema 43.** Synthese der Pharmakophorliganden **93** und **94** mit Methylgruppen am 2-Pyridylring.

Die Rutheniumkomplexe **91** und **92** wurden nach einer Mikrowellenreaktion in guten Ausbeuten von jeweils 77% und 79% erhalten (Schema 44).

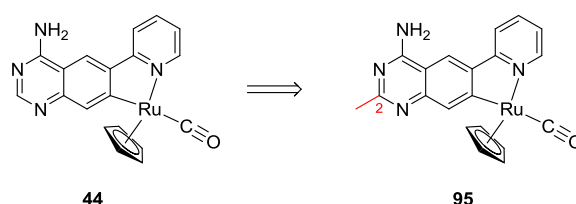


**Schema 44.** Synthese der Ruthenium-Komplexe **91** und **92**.

### 3. Eigene Arbeiten

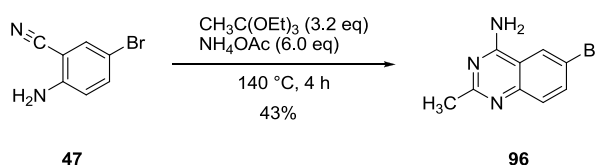
Die Bestimmung der Enzymrestaktivitäten bei 1  $\mu\text{M}$  Inhibitorkonzentration ergab 75% beziehungsweise 85% für **91** und **92** und demnach eine verringerte Affinität, sodass auf weitere Modifikationen am Pyridylring verzichtet wurde.

Nachfolgend wurde die Auswirkung einer Methylgruppe an C-2 untersucht (Abbildung 70). Diese Position befindet sich zwischen N-1 und N-3 am konservierten Pyrimidinring des Pharmakophorliganden und sollte damit im Inneren der aktiven Tasche von MTH1 lokalisiert sein, so dass selbst kleine Veränderungen eine große Auswirkung auf die Affinität des Inhibitors haben sollten. Desweiteren muss beachtet werden, dass Substituenten nicht nur strukturelle sondern auch elektronische Eigenschaften des Systems verändern können, die sich auf die Affinität auswirken können. Im konkreten Fall beeinflusst ein Substituent an C-2 auch die Elektronendonorfähigkeiten der benachbarten Pyrimidinstickstoffatome.



**Abbildung 70.** Einführung einer zusätzlichen Methylgruppe an C-2.

Die Einführung einer Methylgruppe kann in der zweiten Stufe der Ligandensynthese durch Reaktion des 2-Amino-5-brombenzonitrils mit Triethylorthoacetat und Ammoniumacetat, analog zur ursprünglichen Reaktion mit Triethylorthoformiat und Ammoniumacetat, durchgeführt werden. (Schema 45).

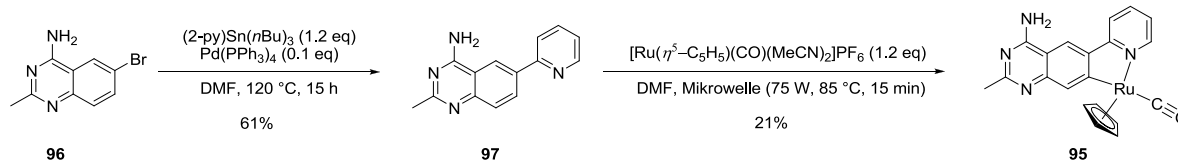


**Schema 45.** Synthese von 6-Brom-2-methylchinazolin-4-amin (**96**).

Im Vergleich zur Reaktion mit Triethylorthoformiat mussten die Reaktionsbedingungen leicht verändert werden: die Reaktionstemperatur wurde auf 140  $^\circ\text{C}$  erhöht, die Reaktionszeit auf vier Stunden verlängert und es wurde ein größerer Überschuss an Ammoniumacetat verwendet, der in zwei Portionen zugegeben wurde. Unter den ursprünglichen Reaktionsbedingungen, die von KRISTIN RICHTER getestet wurden, konnte ein Reaktionsintermediat isoliert werden, bei dem die doppelte Kondensation der 2-Aminogruppe mit Triethylorthoacetat stattgefunden hatte, die Bildung des Amidins durch den +I-Effekt der Methylgruppe jedoch erschwert wurde. In Kombination mit der besseren Löslichkeit durch die zusätzliche Methylgruppe, die zu Verlusten in nachfolgenden Waschschritten führte, lässt sich die Verringerung der Ausbeute auf 43% erklären.

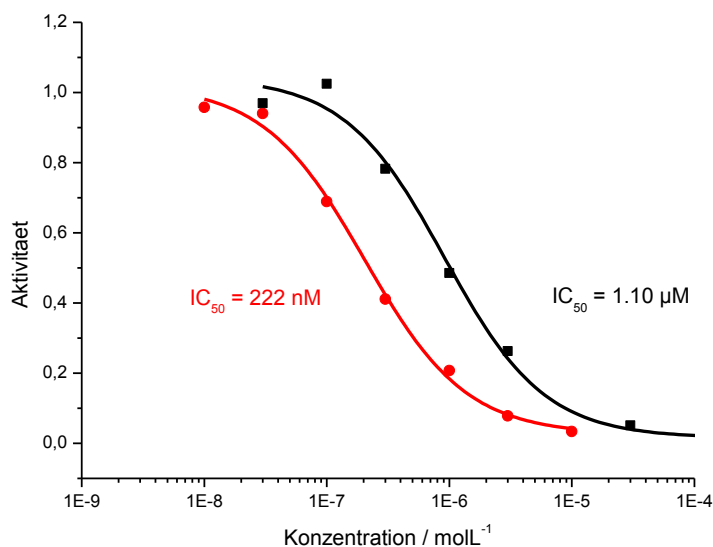
### 3. Eigene Arbeiten

Die letzte Stufe der Ligandensynthese, die Einführung des Pyridylsubstituenten durch eine STILLE-Kupplung verlief problemlos und **97** konnte in guter Ausbeute von 61% erhalten werden. Die nachfolgende Komplexreaktion unter Mikrowellenbedingungen lieferte **95** in einer Ausbeute von 21% (Schema 46).



**Schema 46.** STILLE-Kupplung zu **97** und anschließende Umsetzung zum Ruthenium-Komplex **95**.

Der  $\text{IC}_{50}$ -Wert von **95** wurde in einer Vierfachmessung gegen MTH1 bestimmt und zeigte mit einem Wert von 222 nM eine Verbesserung um Faktor fünf im Vergleich zur unsubstituierten Referenzverbindung **44** (Abbildung 71). In einer Literaturanalyse von mehr als 2000 Fällen konnten LEUNG *et al.* zeigen, dass nur in 8% der Fälle eine Affinitätssteigerung um Faktor zehn beobachtet werden konnte.<sup>[184]</sup> Erwartungsgemäß hat die Einführung eines Substituenten an dieser Position einen großen Einfluss auf die Affinität des resultierenden Ruthenium-Komplexes, sodass weitere C-2-substituierte Komplexe synthetisiert und hinsichtlich ihrer inhibitorischen Fähigkeiten gegen MTH1 untersucht wurden.

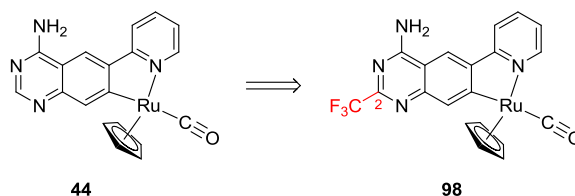


**Abbildung 71.** Vergleich der  $\text{IC}_{50}$ -Kurven von **95** (rot) mit **44** (schwarz).

Die Einführung einer kleinen hydrophoben Methylgruppe mit +I-Effekt führte zu einer Verbesserung des  $\text{IC}_{50}$ -Wertes. Diese Verbesserung kann einerseits durch zusätzliche VAN-DER-WAALS-Wechselwirkungen mit einer hydrophoben Region in der aktiven Tasche oder die

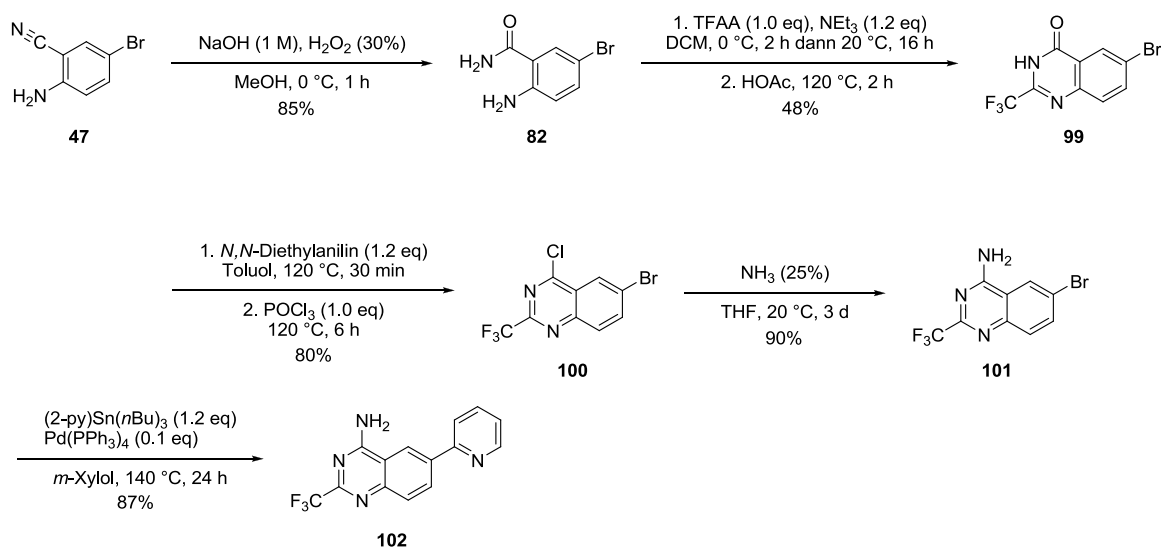
### 3. Eigene Arbeiten

Verdrängung eines Wassermoleküls zustande kommen. Andererseits können Wasserstoffbrücken durch die erhöhte Basizität der Pyrimidinstickstoffe gestärkt werden und somit zur Steigerung der Affinität beitragen. Für weitergehende Untersuchungen wurde der 2- $\text{CF}_3$ -Ruthenium-Halbsandwichkomplex von HEINRICH RUDY im Rahmen seiner Bachelorarbeit hergestellt (Abbildung 72).<sup>[180]</sup>



**Abbildung 72.** 2-Trifluormethyl-substituierter Ruthenium-Komplex **98**.

Der sterische Anspruch der  $\text{CF}_3$ -Gruppe liegt im Bereich anspruchsvollerer Alkylreste, wie der *tert*-Butyl-Gruppe,<sup>[185]</sup> aufgrund des  $-I$ -Effekts jedoch mit inversen elektronischen Eigenschaften. Die Synthese des 7-(Pyridin-2-yl)-2-trifluormethylchinazolin-4-amins (**102**) konnte ausgehend von **47** in einer fünfstufigen Reaktionssequenz mit einer Gesamtausbeute von 26% erfolgen. Die Einführung der Trifluormethylgruppe gelang dabei auf der Stufe von **82** mit Hilfe von Trifluoressigsäureanhydrid durch eine intramolekulare Zyklisierung unter sauren Bedingungen.<sup>[182]</sup> Nach Einführung des 4-Chloro-Substituenten durch Phosphorylchlorid konnte dieser in einer nukleophilen aromatischen Substitution mit wässriger Ammoniaklösung in den gewünschten 4-Amino-Substituenten überführt werden. Im letzten Reaktionsschritt erfolgte die Einführung der 2-Pyridylgruppe, abermals durch eine STILLE-Kupplung (Schema 47).



**Schema 47.** Fünfstufige Synthese des 2- $\text{CF}_3$ -substituierten Pharmakophorliganden (**102**) aus **47**.



### 3. Eigene Arbeiten

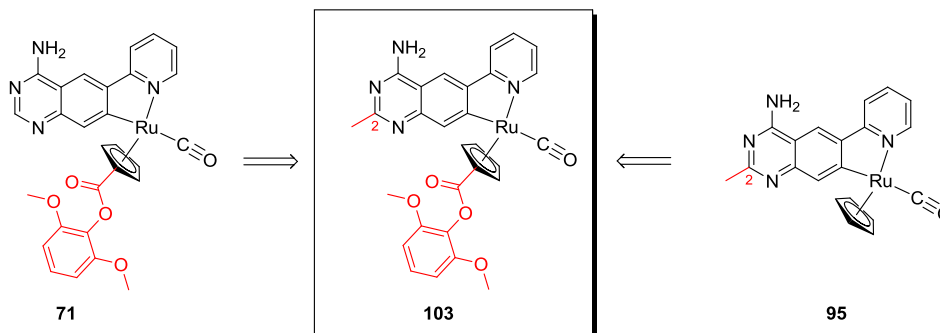
Die Umsetzung von **102** mit dem Rutheniumvorläuferkomplex in *N,N*-Dimethylformamid unter basischen Bedingungen führte zur Bildung des gewünschten Halbsandwichkomplexes **98** in einer Ausbeute von 33%. Der  $IC_{50}$ -Wert wurde in einer Doppelbestimmung gemessen und ergab mit  $1.20\ \mu\text{M}$  einen Wert, der in etwa dem der ursprünglichen Leitstruktur entspricht. Die sterisch etwas anspruchsvollere Trifluormethylgruppe führt demnach nicht zu einem dramatischen Abfall der Affinität und deutet auf ausreichend Platz in dieser Position der aktiven Tasche hin. Desweiteren scheinen die zusätzlichen hydrophoben Wechselwirkungen, die verminderte Basizität der Pyrimidinstickstoffatome und deren Auswirkung auf die Wasserstoffbrückenbindungen mit MTH1 zu kompensieren.

Aus den Untersuchungen zu Modifikationen des Pharmakophorliganden geht hervor, dass einzig die Einführung einer Methylgruppe an C-2 zu einer Steigerung der Affinität führte und diese Position somit die interessanteste Position am Pharmakophorliganden darstellt. Neben der gesteigerten Affinität zu MTH1 könnte einem Substituenten in dieser Position noch eine weitere wichtige Rolle hinsichtlich der Selektivität zu Teil werden. Um einen Eindruck auf die Auswirkungen hinsichtlich der Inhibierung von Kinasen zu gewinnen wurde die Aktivität der Kinase MNK2 bestimmt. Sie war nach einer Doppelbestimmung mit einer Konzentration von **98** von  $1.5\ \mu\text{M}$  noch vollständig aktiv.

### 3. Eigene Arbeiten

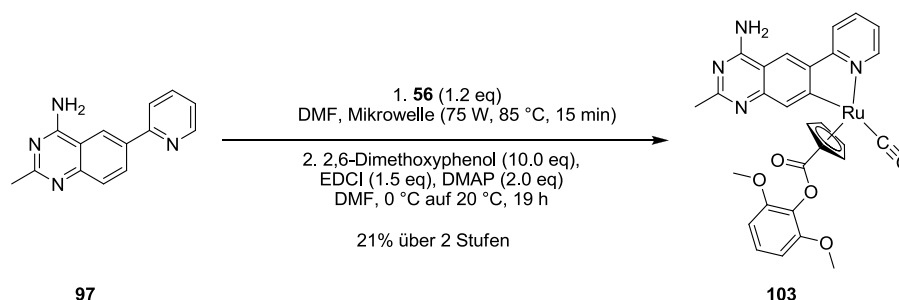
#### 3.3.4 Kombination der Modifikationen

Im Verlauf der Optimierung der Inhibitoren für MTH1 wurden Modifikationen am Metallfragment und am Pharmakophorliganden zunächst getrennt voneinander untersucht und führten in beiden Fällen zu einer Verbesserung der  $IC_{50}$ -Werte um Faktor 30 im Fall von **71** und um Faktor fünf für **95**. Idealerweise sollte eine Kombination dieser beiden Optimierungen zu einem noch besseren Inhibitor führen (Abbildung 73).



**Abbildung 73.** Kombination der besten Modifikationen auf Seiten des Metallfragments (**71**) mit dem 2-Methyl-substituierten Komplex (**95**).

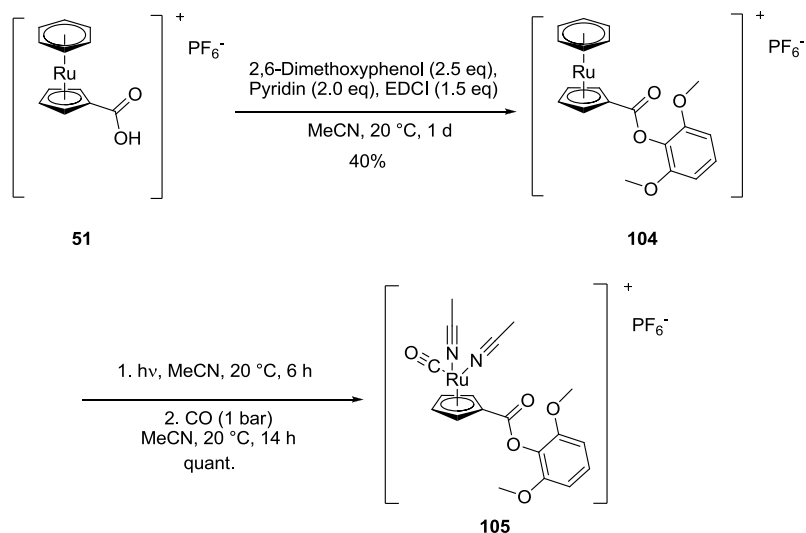
Der Inhibitor wurde auf zwei unterschiedliche Arten synthetisiert. Zunächst von KRISTIN RICHTER im Rahmen ihrer Bachelorarbeit analog zur Darstellung der Ester-Bibliotheken am  $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>-Ring. Dafür wurde **97** mit dem Vorläuferkomplex **56** umgesetzt und der entstandene Komplex **55** ohne vorherige Reinigung durch eine Veresterung mit 2,6-Dimethoxyphenol unter STEGLICH-Bedingungen zum Zielkomplex **103** umgesetzt (Schema 48).<sup>[186]</sup>



**Schema 48.** Zweistufige Komplexsynthese von **103** über **55** und STEGLICH-Veresterung.

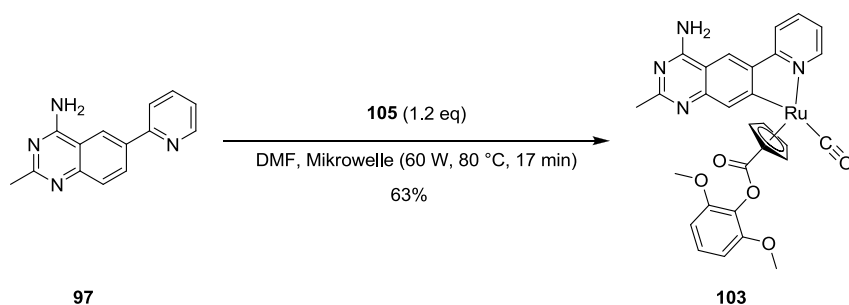
**103** konnte auf diese Weise in einer Ausbeute von 21% erhalten werden. Der Vorteil dieser Herangehensweise liegt in der Möglichkeit durch die Verwendung unterschiedlicher Alkohole rasch eine große Inhibitorbibliothek aufzubauen, als Nachteil ist jedoch die mäßige Ausbeute der letzten Stufe anzuführen. Die Veresterung auf der Stufe von **51** gelang in einer Ausbeute von 40% und die nachfolgende photolytische Abspaltung des Benzolrings und Einführung des Carbonyl-Liganden sowie der beiden Acetonitril-Liganden verlief quantitativ (Schema 49).

### 3. Eigene Arbeiten

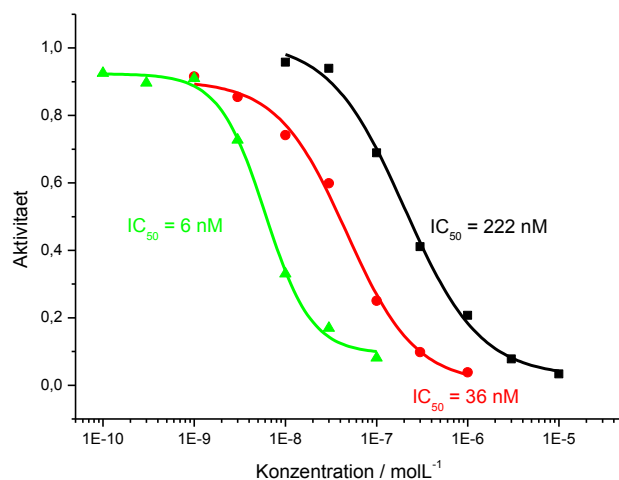


**Schema 49.** Einführung des 2,6-Dimethoxyphenylesters im Vorläuferkomplex **105**.

**105** konnte mit **97** in einer Mikrowellenreaktion umgesetzt werden. Mit einer Ausbeute von 63% verlief diese Reaktion deutlich besser als die zweistufige Variante (Schema 50).



**Schema 50.** Einstufige Komplexsynthese von **103** unter Verwendung von **105**.

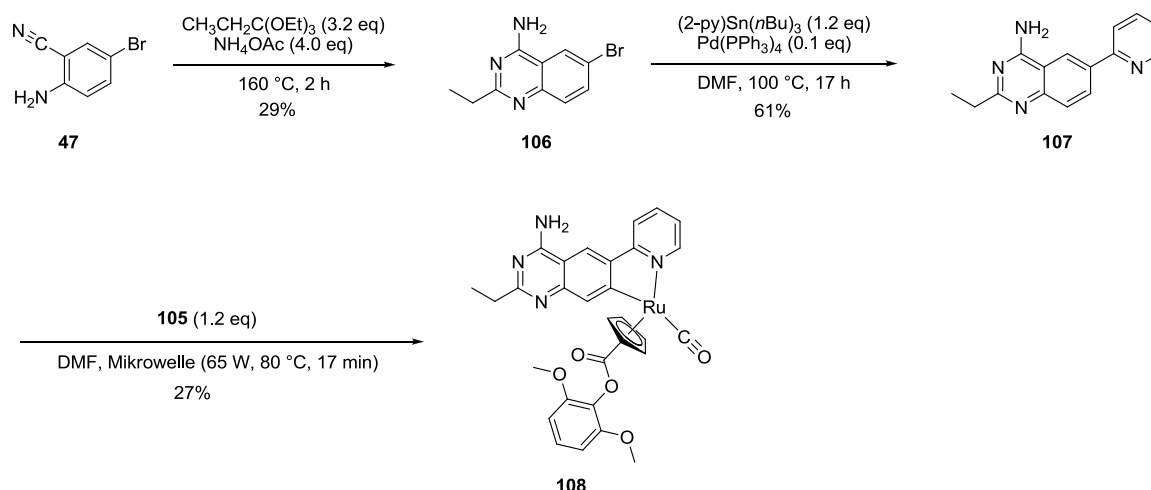


**Abbildung 74.** Vergleich der sigmoidalen Ausgleichskurven von **95** (schwarz), **71** (rot) und **103** (grün) gegen MTH1.

### 3. Eigene Arbeiten

Der IC<sub>50</sub>-Wert von **103** gegen MTH1 wurde in einer Vierfachbestimmung ermittelt. Er betrug 6 nM und stellte damit den bisher besten Inhibitor dar. Die Affinitätssteigerungen, welche für die Optimierung des Pharmakophors und des Metallfragments getrennt voneinander beobachtet wurden, führen auch bei deren Kombination in einem Komplex zu einem besseren Inhibitor. Der C-2-Methylsubstituent bewirkte im Fall des unsubstituierten  $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>-Systems eine Verbesserung des IC<sub>50</sub>-Wertes um den Faktor fünf und auch im Falle des 2,6-Dimethoxyphenylester-Substituenten wird eine Verbesserung des IC<sub>50</sub>-Wertes von 36 nM auf 6 nM und somit etwa um den selben Faktor ermittelt (Abbildung 74).

Ausgehend von diesem Inhibitor wurden weitere Veränderungen vorgenommen, um die Struktur-Wirkungs-Beziehung zu untersuchen. Zunächst wurde erneut die C-2-Position des Pharmakophorliganden betrachtet: Mit der Einführung einer Ethylgruppe wurde untersucht, ob ein größerer Alkylsubstituent zu einer weiteren Steigerung der Affinität führt. Die Synthese des Pharmakophorliganden konnte analog zur Einführung der C-2-Methylgruppe unter Verwendung von Triethylorthopropionat in der ersten Stufe durchgeführt werden. Die Komplexreaktion gelang in diesem Fall einstufig durch Verwendung von **105** (Schema 51).



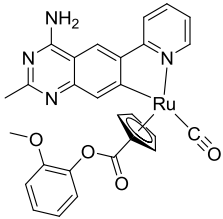
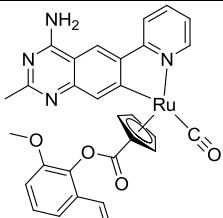
**Schema 51.** Synthese des C-2-Ethyl-substituierten Ruthenium-Komplexes **108** mit 2,6-Dimethoxyphenylester-Substituent am  $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>-Liganden.

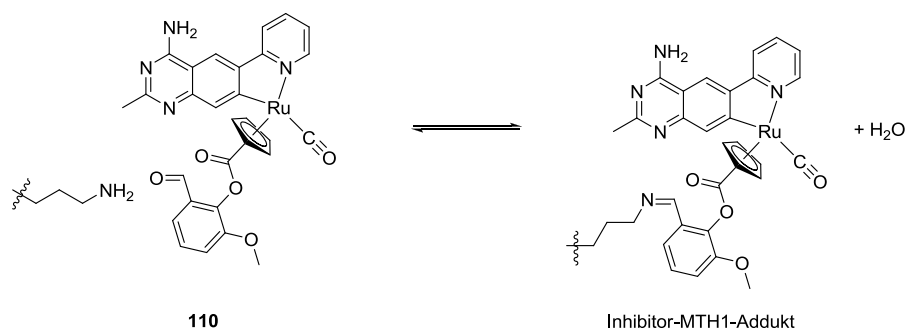
**108** wies einen IC<sub>50</sub> von 12 nM auf und zeigte somit keine weitere Verbesserung, sondern eine nahezu identische Affinität im Vergleich zu **103**. Da kein dramatischer Abfall der Affinität beobachtet wurde scheint die aktive Tasche von MTH1 in diesem Bereich einen gewissen Spielraum für den sterischen Anspruch eines Substituenten zu tolerieren. Dennoch wurde auf die Untersuchung größerer Alkylsubstituenten verzichtet und das Augenmerk wieder auf den Estersubstituenten gerichtet. Die Synthese der beiden in Tabelle 6. aufgelisteten Verbindungen erfolgte, analog zu Schema 38, zweistufig über das Carbonsäureintermediat. Der Verzicht eines zweiten Methoxy-Substituenten führte zu einer Verschlechterung des IC<sub>50</sub>-Werts von 6 nM auf 15 nM und steht damit im Einklang zu vorherigen Betrachtungen. Im Falle einer Wechselwirkung der Wasserstoffbrücken-

### 3. Eigene Arbeiten

akzeptoren mit Aminogruppen von Lysin-Seitenketten könnte ihre Ersetzung durch eine Carbaldehydfunktion zu einer intermediären Ausbildung eines reversiblen Inhibitor-MTH1-Addukts in Form einer SCHIFF-Base führen (Schema 52) Dieses Gleichgewicht könnte eine Verlängerung der Aufenthaltszeit des Inhibitors in der aktiven Tasche bewirken, die zu einer weiteren Verbesserung des  $IC_{50}$ -Werts führen könnte.

**Tabelle 7.** Ausbeuten und Ergebnisse der  $IC_{50}$ -Wert-Bestimmung von **109** und **110** gegen MTH1.

Inhibitor	Ausbeute nach 2 Stufen	$IC_{50}$ -Wert
 <b>109</b>	29%	15 nM
 <b>110</b>	14%	27 nM

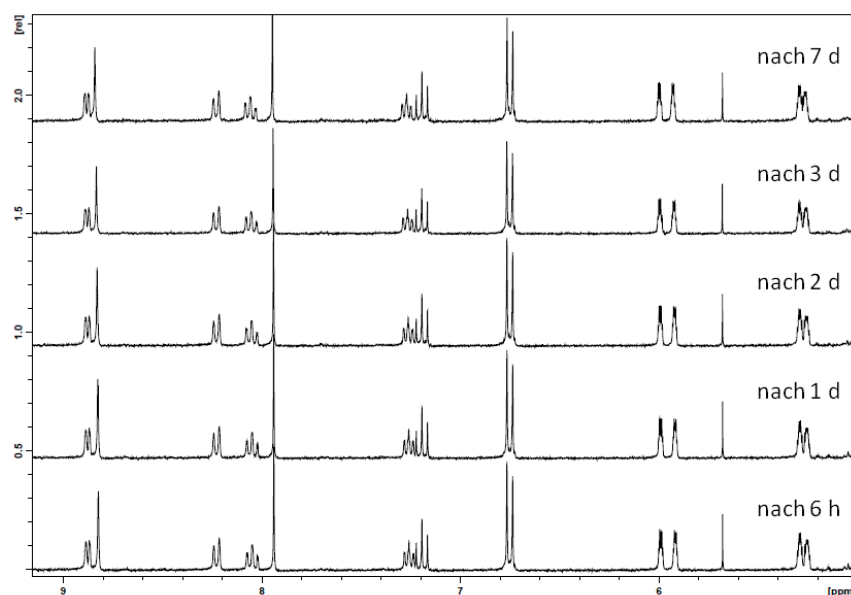


**Schema 52.** Ausbildung eines Inhibitor-MTH1-Addukts durch reversible Bildung einer SCHIFF-Base zwischen Aldehyd-Substituent von **110** und primärer Aminogruppe einer Lysin-Seitenkette unter Wasserabspaltung.

Die Modifikation führte zu keiner Affinitätssteigerung und könnte ein Hinweis darauf sein, dass keine direkten Wechselwirkungen zwischen primären Aminogruppen und den Wasserstoffbrückenakzeptoren des Inhibitors bestehen. Die durchgeführten Struktur-Wirkungs-Untersuchungen führten demnach nicht zu einer weiteren Affinitätssteigerung, trotzdem lieferten sie weitere Hinweise zur Bindungssituation innerhalb der aktiven Tasche von MTH1.

#### 3.3.5 Untersuchungen zu Stabilität und Selektivität des optimierten Inhibitors **103**

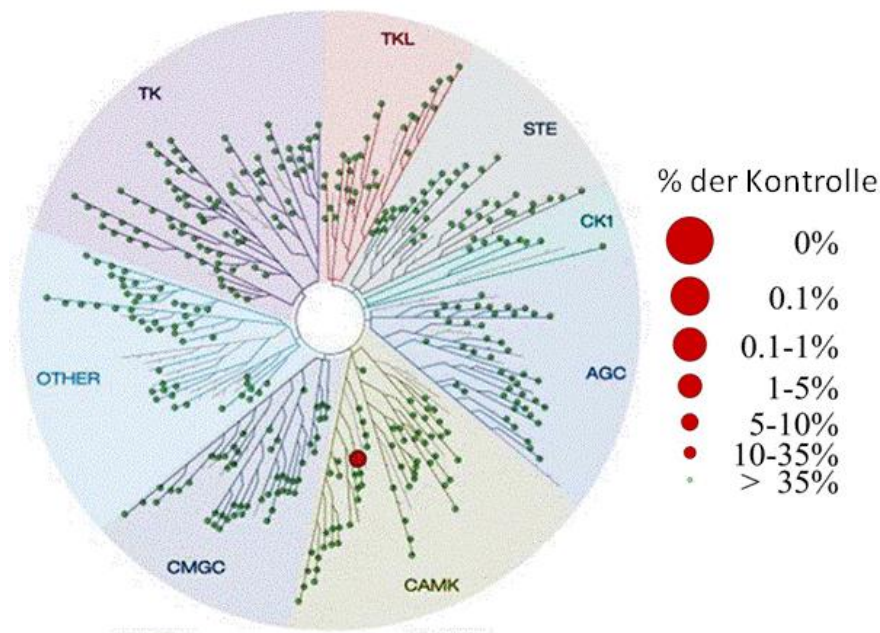
Während der Optimierung des ursprünglichen Komplexes **44** als Inhibitor für MTH1 wurden Veränderungen am Pharmakophorliganden und am Metallfragment durchgeführt, die sich auf die Stabilität des Inhibitors und dessen Selektivität auswirken könnten. Deshalb wurde zunächst die Kompatibilität in einer biologischen Umgebung durch einen Stabilitätstest untersucht. Die Stabilität von **103** wurde in Anwesenheit einer äquimolaren Menge 2-Mercaptoethanol in einer Mischung bestehend aus DMSO- $d_6$ /D $_2$ O 9:1 mit Hilfe eines weiteren  $^1\text{H}$ -NMR-Experiments, analog zur vorherigen Vorgehensweise, getestet. Die Ausschnitte des Aromatenbereichs der über einen Zeitraum bis sieben Tage nach Start des Experiments aufgenommenen Spektren (Abbildung 75) weisen keine Zersetzungserscheinungen auf und belegen damit die Eignung des Inhibitors für zellbasierte Untersuchungen.



**Abbildung 75.** Ausschnitt des Aromatenbereichs der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren (300 MHz, 300 K) von **103** über einen Zeitraum von sieben Tagen nach Start des Stabilitätstest in DMSO- $d_6$ /D $_2$ O 9:1 (5 mm) mit 5 mM 2-Mercaptoethanol.

### 3. Eigene Arbeiten

Für eine Untersuchung der Selektivität wurde der Inhibitor zunächst gegen eine Auswahl von 457 Kinasen bei einer Inhibitorkonzentration von 1  $\mu\text{M}$  getestet.<sup>[159,160]</sup> Die Primärdaten sind in Abbildung 76 dargestellt.

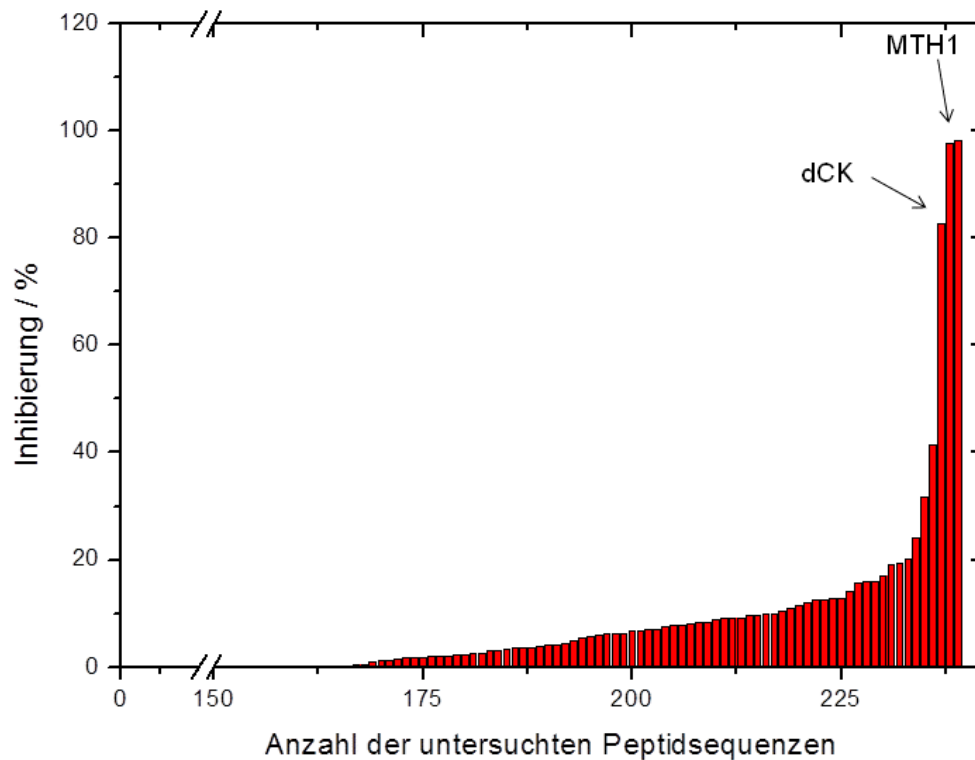


**Abbildung 76.** Graphische Darstellung der Ergebnisse des Kinase-Screenings (KINOMESCAN) von **103** bei einer Konzentration von 1  $\mu\text{M}$ . Die Größe der roten Kreise korreliert mit der Inhibition der Kinasen, ihre Lage ist durch die Zugehörigkeit zu verschiedenen Unterfamilien festgelegt.

Laut Primärdaten wurden nur jeweils eine Kinase in der Auswahl der 395 nativen Kinasen und eine mutierte Kinase inhibiert. Bei Ersterer handelt es sich um Pim2, die einen %-der-Kontrolle-Wert von 8.7% aufwies, bei Letzterer um eine EGFR-Mutante, die bei Tumoren auftritt (E746-A750del), mit einem Wert von 16%. Untersuchungen des  $\text{IC}_{50}$ -Werts des Inhibitors gegenüber Pim2 bei ATP-Konzentrationen von 10  $\mu\text{M}$  und 1  $\mu\text{M}$ , jeweils in einer Doppelbestimmung, konnten den Treffer nicht verifizieren: Bei einer ATP-Konzentration von 10  $\mu\text{M}$  konnte bis zu einer Inhibitorkonzentration von 100  $\mu\text{M}$  keine Inhibierung beobachtet werden. Bei einer verringerten ATP-Konzentration von 1  $\mu\text{M}$  lag der  $\text{IC}_{50}$ -Wert oberhalb von 100  $\mu\text{M}$  und damit um mehr als Faktor 15000 höher als der  $\text{IC}_{50}$ -Wert gegenüber MTH1. Aus diesem Grund kann davon ausgegangen werden, dass im relevanten Konzentrationsbereich keine Aktivität gegen native Kinasen vorliegt.

### 3. Eigene Arbeiten

Für die Selektivität im Bereich der ATPasen wurde **103** gegen eine Auswahl von 191 ATPasen in Gegenwart einer Inhibitorkonzentration von 10  $\mu\text{M}$  getestet. Im Gegensatz zur Untersuchung von **38**, bei dem MTH1 mit einer Inhibitorkonzentration von 100  $\mu\text{M}$  eine Inhibition von 72.2% und 46.8% aufwies, wurde MTH1 durch **103** zu 97.6% und 98.1% inhibiert (Abbildung 77).



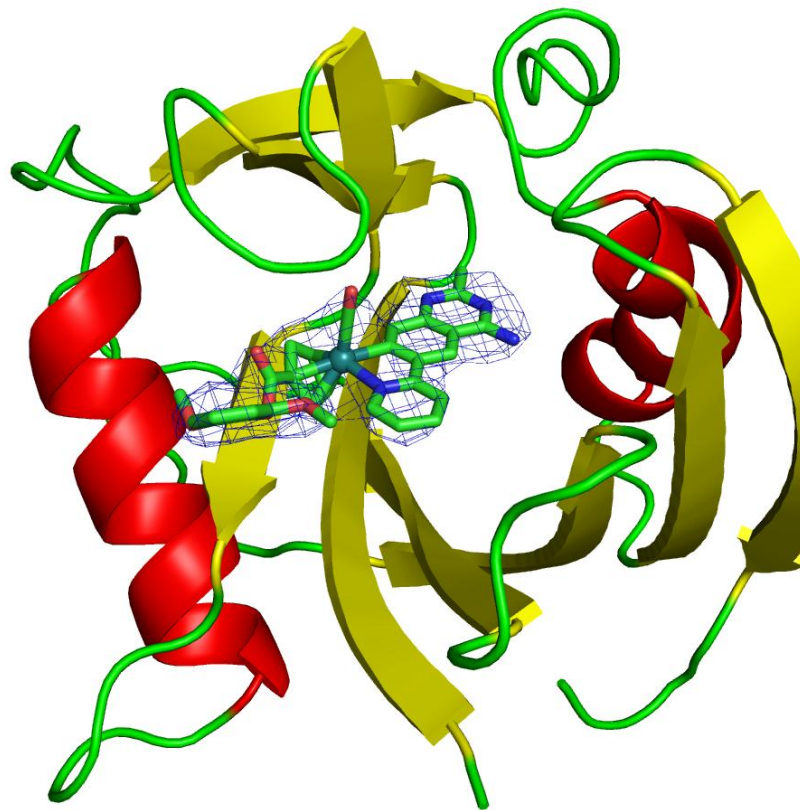
**Abbildung 77.** Graphische Darstellung des Ergebnisses des ATPase-Screenings (ActivX) von **103** bei einer Konzentration von 10  $\mu\text{M}$  in HL-60-Zellen.

Innerhalb der Auswahl der untersuchten Enzyme wird MTH1 (zwei Peptidfragmente) demnach am stärksten von **103** inhibiert und mit Deoxycytidinkinase (dCK, 82.8%) wird nur ein zweites Enzym mit einem Wert größer als 50% von diesem inhibiert. Zusammen mit dem Kinasescreening verdeutlicht dieses Ergebnis die herausragende Selektivität des Inhibitors **103**.



#### 3.3.6 Diskussion der Co-Kristallstruktur von **103** in der aktiven Tasche von MTH1

In Kooperation mit KATJA KRÄLING und DR. HOLGER STEUBER konnte eine Co-Kristallstruktur des gebundenen Inhibitors **103** innerhalb der aktiven Tasche von MTH1 erhalten werden. Mit deren Hilfe konnten weitere wichtige Informationen zur Bindung des Inhibitors gewonnen werden. MTH1 kristallisiert mit zwei Monomeren (Kette A und Kette B) pro asymmetrische Einheit, wobei die nachfolgenden Abbildungen auf die Darstellung von Kette A beschränkt sind. MTH1 zeigt als Mitglied der Nudix-Hydrolase-Überfamilie die typische Nudix-Faltung, bei der das gemischte  $\beta$ -Faltblatt von zwei  $\alpha$ -Helices ( $\alpha$ -Helix 1 und  $\alpha$ -Helix 2) umrahmt wird.<sup>[117]</sup> Der Komplex bindet in der aktiven Tasche, die vom gemischten  $\beta$ -Faltblatt und  $\alpha$ -Helix 2 begrenzt wird. Die Elektronendichte um **103** ermöglicht die Bestimmung der absoluten Konfiguration: Dabei handelt es sich bei dem gebundenen Enantiomer um das (*S*)-Enantiomer von **103** (Abbildung 78).

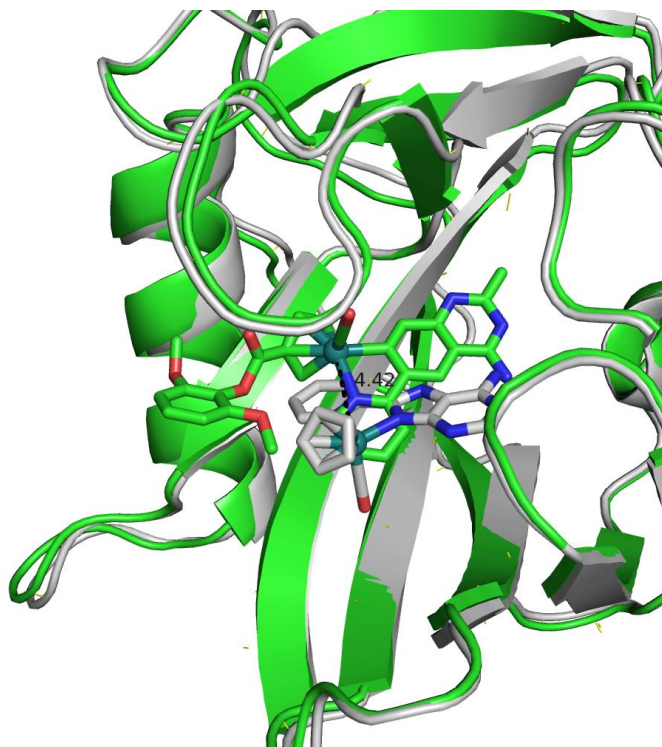


**Abbildung 78.** Überblick der Kristallstruktur von MTH1 (Kette A) mit gebundenem (*S*)-Enantiomer des Inhibitors **103** in der aktiven Tasche. Die Bestimmung der absoluten Konfiguration erfolgte anhand der Elektronendichte um den Inhibitor (blaues Netz). Die SIGMAA-gewichtete  $2F_{\text{obs}} - F_{\text{cal}}$ -Differenzelektronendichtekarte des Inhibitors wurde bei  $1\sigma$  dargestellt. Die Koordinaten der Struktur wurden in der Protein Data Bank hinterlegt (pdb: 3WHW).

Neben der Aufklärung der absoluten Konfiguration des Inhibitors ermöglicht die Co-Kristallstruktur die Diskussion wichtiger Wechselwirkungen von **103** mit den Aminosäureseitenketten innerhalb der aktiven Tasche und erlaubt eine bessere

### 3. Eigene Arbeiten

Interpretation der Erkenntnisse der vorherigen Untersuchungen zur Struktur-Wirkungs-Beziehungen. Ein Vergleich der Kristallstrukturen von **38** und **103** in der aktiven Tasche durch Überlagerung der beiden Strukturen zeigt, dass sich die Orientierung der beiden Inhibitoren grundlegend unterscheidet. Nicht nur die Orientierung und Lokalisierung des Pharmakophorliganden weichen stark voneinander ab, auch die Carbonyl- und Cyclopentadienyl-Liganden treten mit unterschiedlichen Bereichen der aktiven Tasche in Wechselwirkungen. Letztendlich unterscheidet sich die Lage der Rutheniumzentren, die in einem Abstand von 4.4 Å zueinander liegen (Abbildung 79).



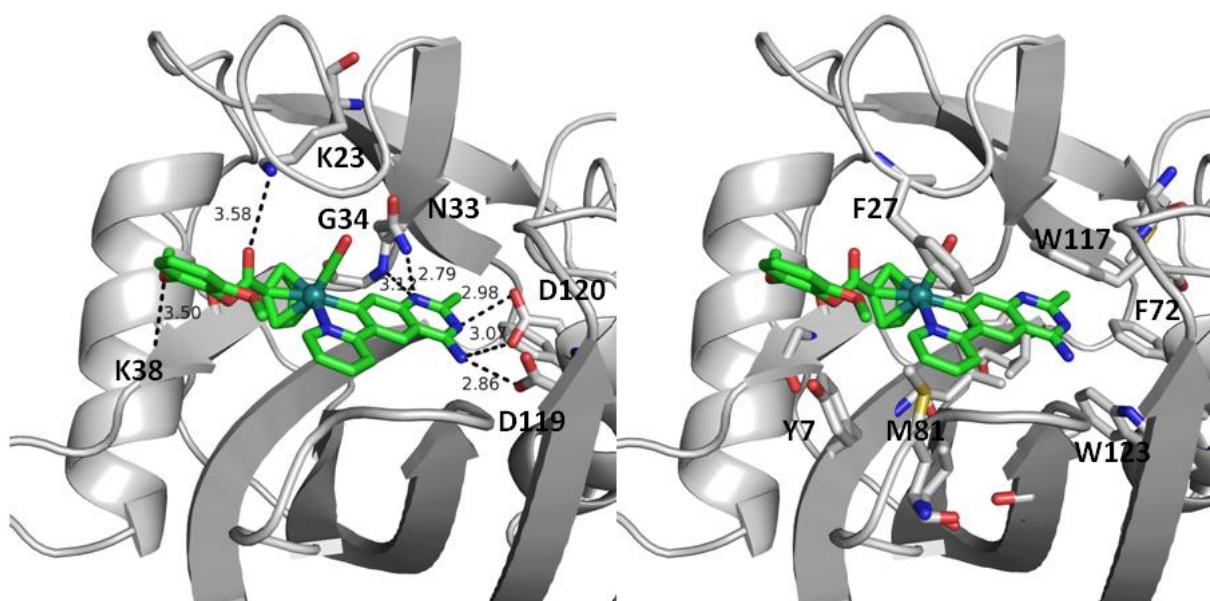
**Abbildung 79.** Vergleich der Kristallstrukturen von **38** (grau) mit **103** (grün) durch Überlagerung der beiden Strukturen: Die Unterschiede in Orientierung und Lokalisierung der Inhibitoren sind erkennbar. Der Abstand der beiden Rutheniumzentren zueinander beträgt 4.4 Å.

Die unterschiedlichen Bindungsmodi, die beim Übergang vom Pyridylpurin-System auf das Pyridylchinazolin-System auftreten, können als Erklärung für die signifikante Erhöhung der Affinität um etwa den Faktor 140 dienen, unter der Bedingung, dass der C-2-Methyl-Substituent und der Ester-Substituent am Cyclopentadienylring nicht für den beobachteten Wechsel des Bindungsmodus verantwortlich sind.

Das ausgedehnte heteroaromatische Pyridylchinazolin-System tritt auf seiner Unterseite mit einem hydrophoben Bereich von MTH1 in Kontakt, der durch die Seitenketten der Aminosäuren V83 und L9 gebildet wird. Auf der Oberseite werden mit den Seitenketten von F27, in der Nähe des Pyridyl-Substituenten, und W117, die mit dem Chinazolin-Gerüst in  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen treten kann, ebenfalls hydrophobe Bereiche beobachtet. Letztere bilden zusammen mit G28 und N33 eine Tasche, in die der Carbonyl-Ligand zeigt. Diese VAN-DER-

### 3. Eigene Arbeiten

WAALS-Wechselwirkungen tragen wohl entscheidend zur Affinität bei, was zumindest teilweise für den schlechteren IC<sub>50</sub>-Wert des Pharmakophorliganden **43** verantwortlich sein könnte. Der  $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>-Ligand ist in der Nähe eines  $\beta$ -Faltblatts, das von G36 und G37 gebildet wird, lokalisiert. Die Nähe dieses Liganden zum vergleichsweise starren Enzymrückgrat erklärt die Verschlechterung des IC<sub>50</sub>-Werts bei dessen Austausch gegen den sterisch anspruchsvolleren [1,4,7]-Trithiacyclononan-Liganden um etwa den Faktor 30. Durch Einführung eines Methyl-Substituenten an C-2 konnte die Affinität zu MTH1 weiter gesteigert werden. Die Co-Kristallstruktur offenbart hier eine hydrophobe Tasche, die aus den Aminosäureseitenketten von L11, L20, M116, W123 und F124 geformt wird und in der die Methylgruppe liegt. Größere Substituenten, wie die Ethyl- oder Trifluormethyl-Gruppe scheinen ebenfalls sterisch noch toleriert zu werden, führen aber im ersten Fall nicht mehr zu einer signifikanten Verbesserung des IC<sub>50</sub>-Werts im Vergleich zum Methyl-Substituenten. Beim Trifluormethylsubstituenten scheinen die VAN-DER-WAALS-Wechselwirkungen die Verschlechterung der Wasserstoffbrückenakzeptoreigenschaften der benachbarten endocyclischen Pyrimidin-Stickstoffatome durch ihren –I-Effekt zu kompensieren, so dass **98** letztendlich einen ähnlichen IC<sub>50</sub> wie **44** aufweist.

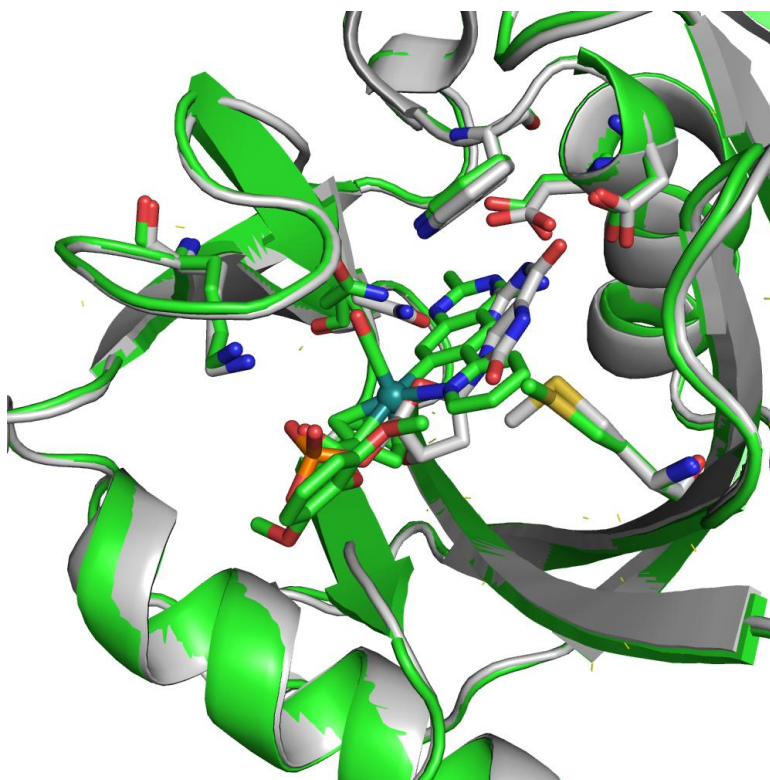


**Abbildung 80.** Detaillierte Betrachtung der Wechselwirkungen von **103** (grün) mit den Resten in der aktiven Tasche von MTH1 (grau), links: Wasserstoffbrückenbindungen und polare Kontakte, rechts: hydrophobe Wechselwirkungen.

Wasserstoffbrückenbindungen und polare Kontakte zwischen **103** und MTH1 finden sich sowohl im Bereich des Pyrimidins als auch beim Ester-Substituenten (Abbildung 80.). Die 4-NH<sub>2</sub>-Gruppe kann mit den beiden Aspartat-Seitenketten (D119 und D120) Wasserstoffbrückenbindungen eingehen, während D120, das innerhalb der aktiven Tasche wohl in protonierter Form vorliegt, gleichzeitig mit N-3 über eine Wasserstoffbrücke wechselwirkt. Die verschlechterte Affinität nach Einführung von Methylgruppen an der Aminogruppe oder einer Invertierung des Donor-Akzeptor-Motivs, die zum Verlust einer

### 3. Eigene Arbeiten

wichtigen Wasserstoffbrücke führt, stehen mit diesen Erkenntnissen im Einklang. Eine dritte Wasserstoffbrücke des Pharmakophorliganden mit MTH1 kann zwischen dem Rückgrat von G34 und N-1 des Pyrimidinrings identifiziert werden, in dessen Nähe sich außerdem die Seitenkette von N33 befindet. Die Steigerung der Affinität durch Einführung von Estergruppe am  $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>-Liganden kann durch einen polaren Kontakt zwischen dem Carbonylsauerstoff und der primären Aminogruppe von K23 belegt werden. Trotz der Nähe des Substituenten zu Glutamat-Seitenketten führen Amide zu einer schlechteren Affinität, was möglicherweise auf die Nähe zur Lysin-Seitenkette von K38 zurückzuführen ist. Ein weiterer polarer Kontakt zwischen dem amidischen NH von K38 und einem Methoxy-Substituenten am Phenylring begründet eine weitere Steigerung der Affinität. Die 2,6-Disubstitution des Phenylrings beeinflusst die Geometrie des Phenylesters. Die Ebene des Phenylrings steht nahezu senkrecht zur Ebene des Esters und positioniert dadurch die Methoxygruppe passend zur Wechselwirkung mit K38. Desweiteren kann der Phenylring mit einem benachbarten aromatischen System von Y7 in eine T-förmige  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkung treten (Abbildung 80).



**Abbildung 81.** Überlagerung der Co-Kristallstruktur von **103** (grün) mit 8-Oxo-dGMP (grau).

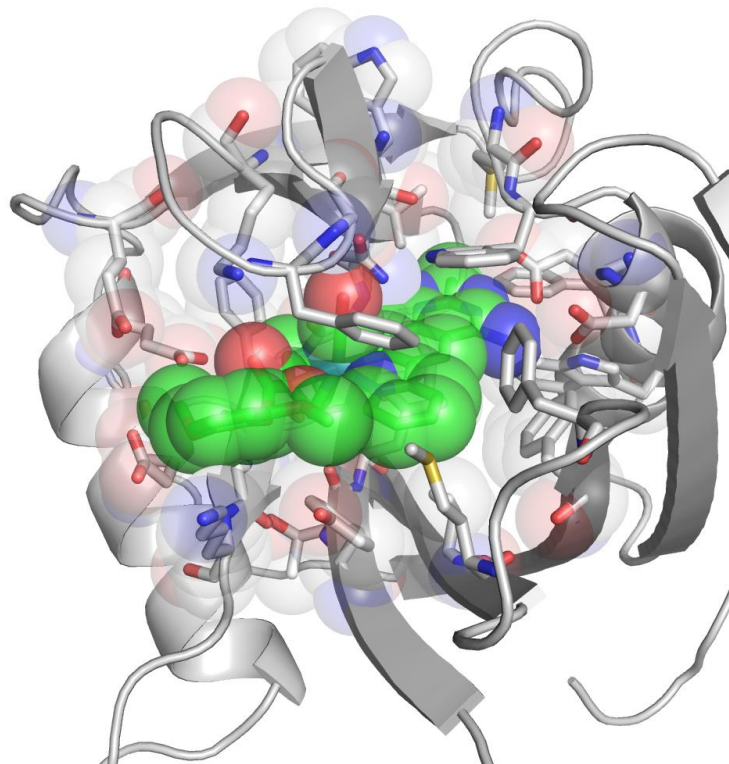
Beim Vergleich der Bindungsmodi von **103** und 8-Oxo-dGMP, dem Reaktionsprodukt der Enzymreaktion, fällt auf, dass diese weitgehend übereinstimmen (Abbildung 81). **103** bindet zwar etwas verdreht und verschoben zur Position des 8-Oxo-dGMP, doch die Orientierung des Purin-Systems und des Chinazolin-Systems ist ähnlich. Die Wasserstoffbrückenbindungen zu den Aminosäureseitenketten von D119, D120, N33 und K38 werden in beiden Fällen beobachtet, ebenso wie die  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkung zu W117. Das Rutheniumzentrum



### 3. Eigene Arbeiten

überlagert mit der Position der Riboseeinheit und der 2,6-Dimethoxyphenylester nimmt die Position der  $\alpha$ -Phosphatgruppe ein. Dabei sind die Aminosäureseitenketten zum Großteil ähnlich ausgerichtet. Die größten Abweichungen sind in der Konformation von N33 und M81 erkennbar. Diese Erkenntnisse belegen somit den Erfolg der ursprünglich gewählten Designstrategie, der Nachahmung der Substrate mittels starrer Metallkomplexe für kompetitive Inhibition.

Die sphärische Darstellung des Inhibitors und der Reste, die die aktive Tasche begrenzen, verdeutlicht die Passgenauigkeit von **103** (Abbildung 82). Der Inhibitor ist im gebundenen Zustand fast vollständig vom Lösungsmittel abgeschirmt. Die C-2-Methylgruppe und der Carbonyl-Ligand zeigen in Richtung hydrophober Taschen, die vom Substrat nicht besetzt werden und einzig der Phenylring des Ester-Substituenten befindet sich in der Nähe der Enzymoberfläche.



**Abbildung 82.** Darstellung der Passgenauigkeit von **103** (grün) in der aktiven Tasche von MTH1 (grau) mit Hilfe von Sphären. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde die Oberfläche von F27, F74, M81 und W123 nicht dargestellt.

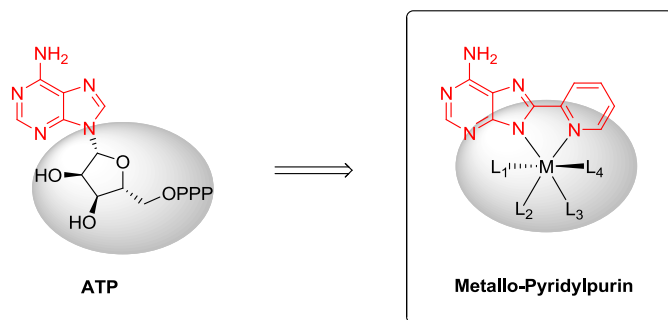
Die Untersuchungen der Struktur-Wirkungs-Beziehungen in Kombination mit der erhaltenen Co-Kristallstruktur ermöglichte nicht nur die Optimierung der MTH1-Inhibitoren, sondern auch die Identifikation zweier verschiedener Bindungsmodi und unbesetzter hydrophober Taschen, die für das Design künftiger Inhibitoren für MTH1 von Bedeutung sein könnten.

### 3. Eigene Arbeiten

## 4. Zusammenfassung und Ausblick

Die Familie der Nukleotid-bindenden Enzyme stellt mit über 3000 Vertretern etwa 13% der im menschlichen Genom codierten Proteine dar.<sup>[107]</sup> Kinasen, die als Co-Faktor zur Phosphatgruppen-Übertragung Adenosintriphosphat benutzen, bilden dabei mit 512 Vertretern nur einen Bruchteil dieses Ensembles. Ihre Bedeutung in zellulären Prozessen, die bei Erkrankungen wie Krebs, Diabetes, kardiovaskulären und inflammatorischen Krankheiten eine wichtige Rolle spielen, wird dadurch bestätigt, dass sich laut Schätzungen etwa 30% der modernen Wirkstoff-Forschungsprojekte auf sie konzentrieren.<sup>[85]</sup> Infolgedessen haben einige Kinaseinhibitoren den Sprung auf den Markt oder in die klinischen Entwicklungsphasen geschafft.<sup>[88]</sup> Ein Hauptgrund für den Erfolg der Kinaseinhibitoren liegt möglicherweise in der Enzymfamilien-basierten Herangehensweise ihrer Erforschung für die es zwei Kriterien zu erfüllen gilt: Erstens sollte es sich um eine große Enzymfamilie mit Bezug zu menschlichen Erkrankungen handeln und zweitens sollten sich verwandte Mitglieder durch eine ähnliche chemische Strategie adressieren lassen, beispielsweise ähnliche strukturelle Merkmale wie ihre ATP-Bindungstasche.<sup>[105]</sup> Sowohl Erkenntnisse als auch Substanzbibliotheken aus der wissenschaftlichen Erforschung einzelner Mitglieder können für die Erforschung verwandter Enzyme von Nutzen sein.<sup>[187]</sup> Auch die anderen Unterfamilien der Nukleotid-bindenden Enzyme erfüllen zum Teil diese Kriterien: ATPasen beispielsweise sind ebenfalls in vielen zellulären Prozessen beteiligt, die bei Krankheiten relevant sind. Desweiteren sind sie allesamt auf Adenosintriphosphat zur Ausübung ihrer katalytischen Fähigkeit angewiesen. Die Struktur ihrer ATP-Bindungstasche ist zwischen den verschiedenen Klassen und auch innerhalb dieser nicht im selben Maße konserviert wie im Fall der Kinasen, dies könnte aber auch Vorteile für die Entwicklung selektiver Inhibitoren mit sich bringen. Insgesamt spielt die Selektivität bei Nukleotid-bindenden Enzymen eine bedeutende Rolle, da sich unter ihnen auch viele Enzyme finden, die überlebenswichtig sind und deren Inhibierung nicht toleriert werden kann.<sup>[188]</sup>

Um das Konzept metallorganischer Verbindungen als Enzyminhibitoren von der Klasse der Proteinkinasen auf Nukleotid-bindende Enzyme zu übertragen wurde zunächst das Design des Pharmakophorliganden entsprechend angepasst (Abbildung 83).



**Abbildung 83.** Strukturelle Nachahmung von ATP durch Verwendung von 8-(2-Pyridyl)purin-6-amin als Pharmakophorligand.

#### 4. Zusammenfassung und Ausblick

Die Synthese von **32** erfolgte innerhalb einer vierstufigen Sequenz ausgehend von Adenin in einer Gesamtausbeute von 28% als Gemisch beider Tautomerer im Verhältnis 1:0.6 (Abbildung 84). **32** erfüllt die Bedingungen als Pharmakophorligand: Das heteroaromatische Adeninsystem ermöglicht Wechselwirkungen mit den selben Komponenten innerhalb der Enzymtaschen wie Adenosintriphosphat und durch Einfügung des 2-Pyridylsubstituenten entsteht ein bidentater Ligand, der Stabilität der Metallkomplexe als elektronenarmer Substituent zusätzlich positiv beeinflusst.

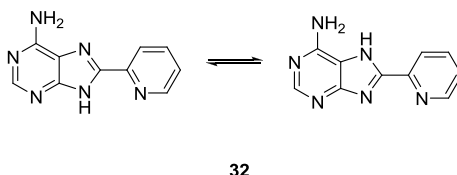


Abbildung 84. Tautomere Formen von 8-(2-Pyridyl)purin-6-amin (**32**).

Der Pharmakophorligand wurde in Form seines Hydrochloridsalzes (**32**\*HCl) mit verschiedenen Metall-Vorläuferkomplexen zur Reaktion gebracht und es wurden Komplexe mit unterschiedlichen Metallzentren wie Ruthenium(II), Iridium(III) und Molybdän(II) erhalten (Abbildung 85). Das Auftreten beider tautomerer Formen von **32** wirkte sich ebenfalls auf die Koordinationschemie einiger Metallkomplexe aus, bei denen beide Regioisomere isoliert werden konnten. Dabei scheint die Größe der Metallkomponente allein nicht der entscheidende Faktor, sondern vielmehr die Positionierung der umgebenden Liganden für die Bildung der N-7-koordinierten Komplexe verantwortlich zu sein. Im Fall des Rutheniumfragments von **41** und des Molybdänfragments von **42** könnten sterische Effekte zwischen der exocyclischen Aminogruppe und Pyridin- oder Chlorido-Ligand beziehungsweise Carbonyl-Ligand diesen Koordinationsmodus zu unterdrücken.

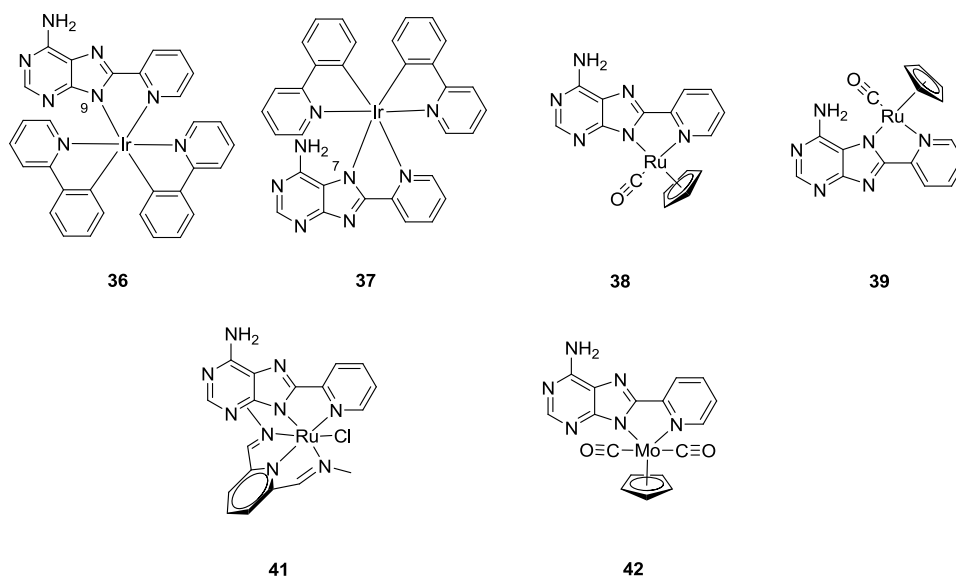


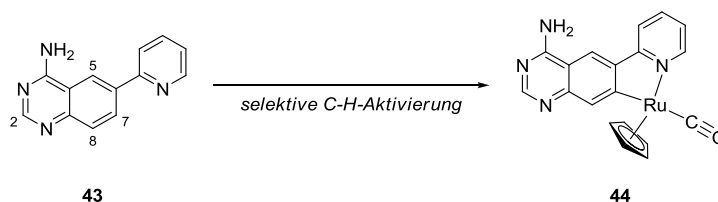
Abbildung 85. Metallkomplexe mit 8-(2-Pyridyl)purin-6-amin (**32**).



#### 4. Zusammenfassung und Ausblick

Die Auswahl der unterschiedlichen Metallkomplexe belegt die Kompatibilität von **32** mit verschiedensten Metallfragmenten und unterstreicht die Vorteile dieses Ansatzes durch die modulare Synthese und der Möglichkeit rasch vielfältige Strukturen zu generieren. Ruthenium-Halbsandwichkomplex **38** wurde aufgrund mehrerer Kriterien für weitere Untersuchungen ausgewählt. Die Identität beider Regioisomere **38** und **39** konnte durch 2D-NMR-Spektroskopie zweifelsfrei aufgeklärt werden, seine Stabilität ist für biologische Untersuchungen geeignet, die relative kleine Ligandensphäre ermöglicht die Bindung des starren Gerüsts in räumlich begrenzten Enzymtaschen und Modifikationen am  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$ -Liganden sind bereits durch frühere Arbeiten etabliert.<sup>[157]</sup>

Mit Hilfe eines ATPase-Screenings wurde MTH1 (8-Oxo-dGTPase) als Zielenzym für **38** mit einem  $\text{IC}_{50}$ -Wert von  $151\ \mu\text{M}$  identifiziert. Zunächst erfolgte eine Veränderung des Ligandendesigns: 6-(2-Pyridyl)chinazolin-4-amin (**43**) konnte in einer dreistufigen Synthese aus 2-Aminobenzonitril in einer Gesamtausbeute von 28% hergestellt werden. Der entsprechende Ruthenium-Halbsandwichkomplex **44** wurde nach selektiver C-H-Aktivierung an 7-CH erhalten in einer Ausbeute von 70% erhalten (Schema 53).



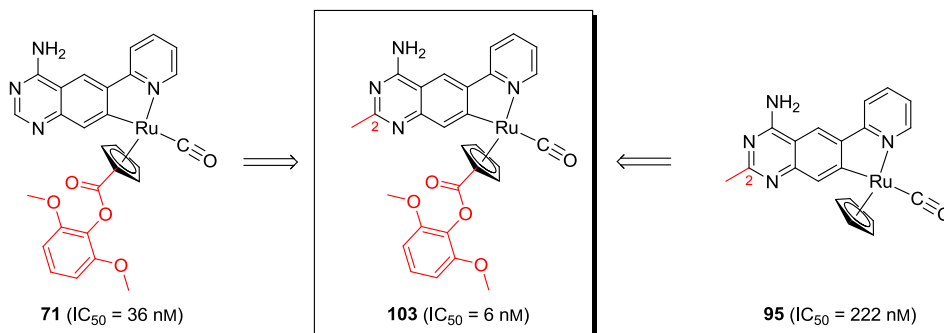
**Schema 53.** Synthese des Ruthenium-Halbsandwichkomplexes **44** durch selektive C-H-Aktivierung an 7-CH.

Die Veränderung des Gerüsts bewirkte eine Verbesserung des  $\text{IC}_{50}$ -Werts gegenüber MTH1 um mehr als zwei Größenordnungen auf  $1.10\ \mu\text{M}$ . Ein weiterer Vorteil des Pyridylchinazolinsystems stellt die selektive C-H-Aktivierung in der letzten Stufe dar: Die Synthese und Reinigung von **43** und seiner Vorstufen gestaltet sich einfacher und die Ausbeute von **44** konnte im Vergleich zu **38** im Komplexbildungsschritt von 45% auf 70% erhöht werden.

Infolgedessen wurden Modifikationen am  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$ -Liganden und am Pharmakophorliganden **43** zunächst getrennt voneinander untersucht, um die Affinität der Inhibitoren für MTH1 zu optimieren. Die Substituenten am  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$ -Ring konnten auf verschiedenen Ebenen der Inhibitorsynthese eingeführt werden und erlaubten einen raschen Aufbau einer Bibliothek an Verbindungen, die zur Untersuchung der Struktur-Wirkungs-Beziehungen herangezogen wurde. Im Laufe dieser Untersuchungen wurde der Substituent stetig weiterentwickelt, so dass schließlich für **71** ein  $\text{IC}_{50}$ -Wert von  $36\ \text{nM}$  erreicht wurde. Dieser ist im Vergleich zum  $\text{IC}_{50}$ -Wert der Leitstruktur **44** ( $1.10\ \mu\text{M}$ ) 30-fach besser. Auf der Seite des Pharmakophorliganden führte einzig die Einführung von Alkylresten an C-2 zu einer Verbesserung der  $\text{IC}_{50}$ -Werte. Der Methyl-Substituent von **95** führte zu einer Verbesserung des  $\text{IC}_{50}$ -Wertes ( $222\ \text{nM}$ ) um Faktor 5 verglichen mit **44**. Durch die Kombination der getrennt

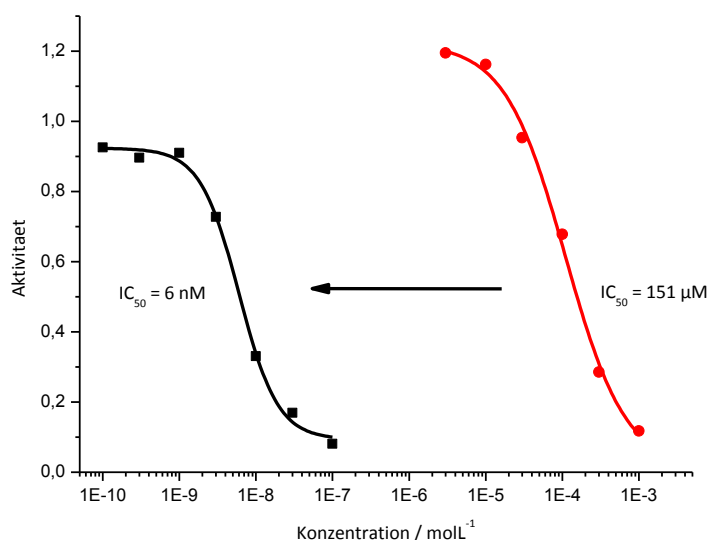
#### 4. Zusammenfassung und Ausblick

voneinander betrachteten Optimierungen bei **103** wurde der beste MTH1-Inhibitor mit einem  $IC_{50}$ -Wert von 6 nM erhalten (Abbildung 86).



**Abbildung 86.** Erfolgreichste Modifikationen am  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$ -Liganden und am Pharmakophorliganden und deren Kombination miteinander.

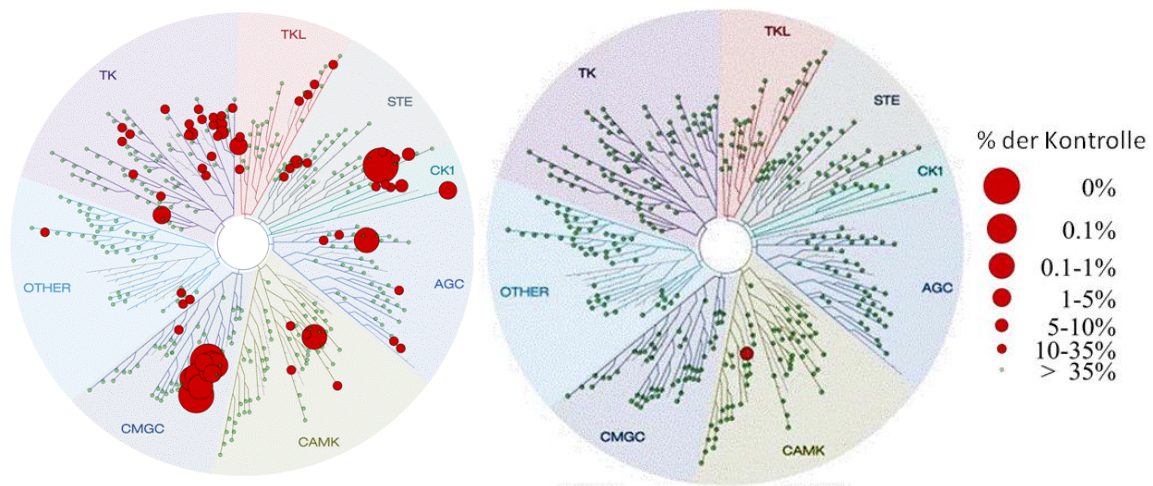
Im Vergleich zur ursprünglichen Leitstruktur **38** konnte der  $IC_{50}$ -Wert von **103** um etwa Faktor 25000 verbessert werden (Abbildung 87). Den größten Anteil daran trägt der Wechsel des Ligandendesigns, gefolgt vom passenden Substituenten am  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$ -Liganden und zu guter Letzt die Modifikation an C-2.



**Abbildung 87.** Vergleich der sigmoidalen Ausgleichskurven von **38** (rot) und **103** (schwarz).

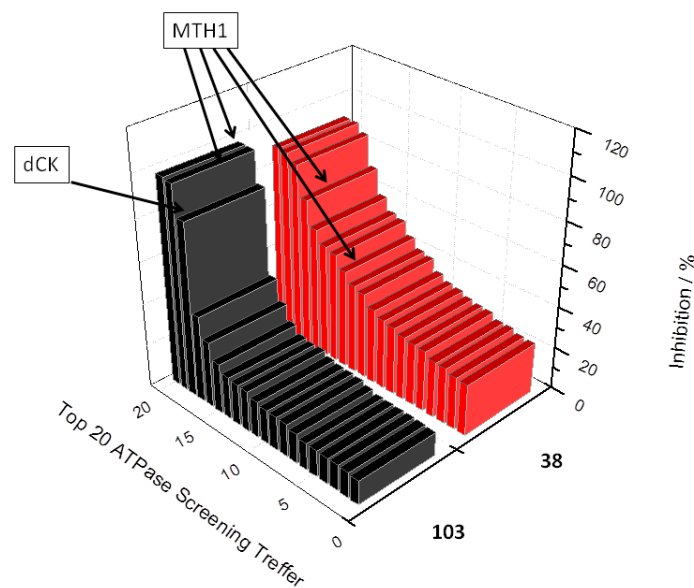
Neben der Potenz eines Inhibitors, gemessen in Form seines  $IC_{50}$ -Wertes gegenüber einem bestimmten Enzym, stellt seine Selektivität ein weiteres wichtiges Kriterium zur Beurteilung seiner Qualität dar. Sowohl **38** als auch **103** wurden gegen eine Auswahl von Kinasen und ATPasen getestet und konnten somit miteinander in Bezug auf Selektivität verglichen werden (Abbildung 88 und 89).

#### 4. Zusammenfassung und Ausblick



**Abbildung 88.** Vergleich der Dendrogramme von **38** (links) und **103** (rechts) der Kinase-Screenings (KINOMESCAN). Die Größe der roten Kreise korreliert mit der Inhibition der Kinasen, ihre Lage ist durch die Zugehörigkeit zu verschiedenen Unterfamilien festgelegt. Die Screeningkonzentration der Verbindungen betrugen 10  $\mu\text{M}$  (**38**) und 1  $\mu\text{M}$  (**103**).

Im Gegensatz zu **38** konnte bei **103** nur eine einzige native Kinase (Pim2) anhand der Primärdaten als Zielenzym innerhalb der Auswahl identifiziert werden, deren  $\text{IC}_{50}$ -Wert jedoch bei einer ATP-Konzentration von 1  $\mu\text{M}$  oberhalb von 100  $\mu\text{M}$  zu liegen scheint.

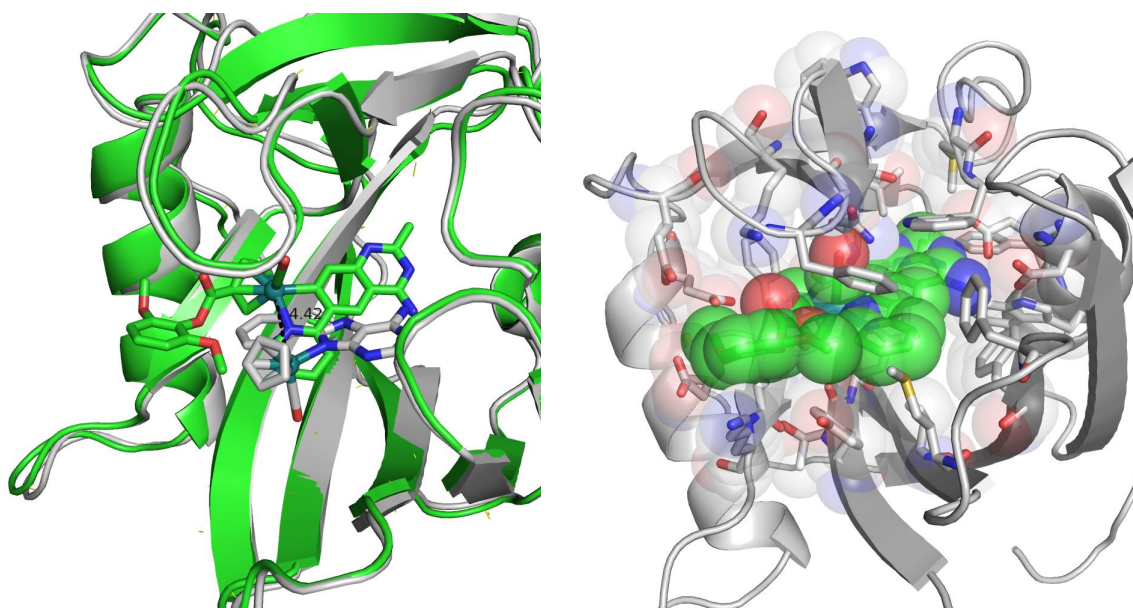


**Abbildung 89.** Gegenüberstellung der 20 besten Treffer der ATPase-Screenings (ACTIVX) für **38** (rot) und **103** (schwarz) in HL-60-Zellen mit Screeningkonzentration von jeweils 100  $\mu\text{M}$  (**38**) und 10  $\mu\text{M}$  (**103**).

Beim Vergleich der Inhibition der Enzyme der ATPase-Screenings von **38** und **103** wurde zum ersten deutlich, dass sich auch hier die Optimierung von **103** als MTH1-Inhibitor mit den höchsten Werten für die beiden MTH1-Signale widerspiegelt. Zum zweiten weisen die restlichen Enzyme im Fall von **103** insgesamt niedrigere Werte für die Inhibition auf, so dass mit dCK nur ein weiteres Enzym eine Inhibition von über 50% zeigt, was die Selektivitätssteigerung im Bereich der ATPasen verdeutlicht.

#### 4. Zusammenfassung und Ausblick

Sowohl von **38** als auch von **103** konnte jeweils eine Co-Kristallstruktur mit MTH1 erhalten werden, die einen Einblick in die Bindungssituation der beiden Inhibitoren gewährten. Beim Vergleich der Bindungsmodi von **38** und **103** (Abbildung 90, links) wird die unterschiedliche Orientierung der Pyrimidinringe deutlich. Diese führt zu einer Verschiebung des Rutheniumzentrums um etwa 4.4 Å und obwohl in beiden Fällen jeweils das (*S*)-Enantiomer gebunden vorliegt nehmen der Carbonyl-Ligand und der Cyclopentadienyl-Ligand jeweils unterschiedliche Positionen ein. Der Wechsel des Bindungsmodus könnte die dramatische Verringerung des IC<sub>50</sub>-Werts bei der Veränderung des Ligandendesigns erklären.



**Abbildung 90.** Vergleich des Bindungsmodus von **38** (grau) und **103** (grün) in der aktiven Tasche von MTH1 (links), die gute Passform von **103** durch Ausfüllung hydrophober Taschen im Bereich des C-2-Methyl-Substituenten und des CO-Liganden, sowie die Kombination von Wasserstoffbrücken und zahlreichen  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen stehen im Einklang zur Affinität.

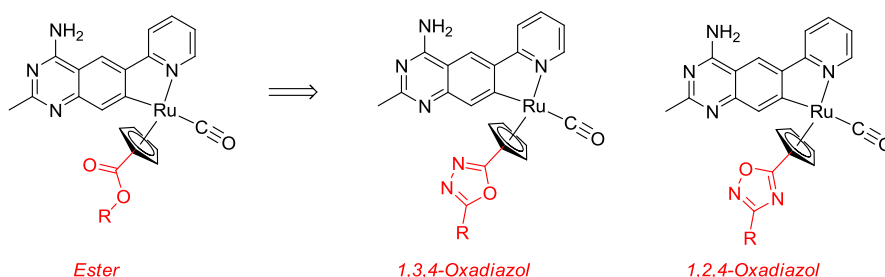
Die hervorragende Passform von **103** in die Enzymtasche von MTH1 spiegelt den einstellig nanomolaren IC<sub>50</sub>-Wert wieder (Abbildung 90, rechts). Die Kombination von Wasserstoffbrücken im Bereich des Pyrimidins, polaren Kontakten am 2,6-Dimethoxyphenylester-Substituenten und zahlreichen  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen zwischen dem ausgedehnten heteroaromatischen System und aromatischen Phenylalanin-, Tyrosin- und Tryptophan-Seitenketten tragen zur Affinität des Inhibitors bei. Die Belegung von hydrophoben Kavitäten im Bereich des Carbonyl-Liganden und des C-2-Methyl-Substituenten, ebenso wie die Konformation des 2,6-disubstituierten Phenylrings stehen im Einklang mit den Untersuchungen zur Struktur-Wirkungs-Beziehung.

Zusammenfassend konnte im Rahmen dieser Arbeit gezeigt werden, dass das Konzept der Entwicklung von Organometallverbindungen nicht auf die Familie der Kinasen limitiert ist, sondern auf andere Enzymfamilien übertragen werden kann. Die neu entwickelten Pharmakophorliganden weisen Kompatibilität zu gängigen Metallfragmenten auf, was einen schnellen Zugang zu vielfältigen Strukturen ermöglicht. Die modulare Kompleksynthese der starren Verbindungen konnte genutzt werden einen ersten nanomolaren MTH1-Inhibitor mit

#### 4. Zusammenfassung und Ausblick

beachtlicher Selektivität im Bereich der untersuchten Kinasen und ATPasen zu entwickeln. Im nächsten Schritt sollten die Auswirkungen von **103** auf Krebszellen speziell auf jene mit Veränderungen im Ras-Onkogen untersucht werden, da bei diesen die Behandlung mit shRNA (*small hairpin RNA*), die gegen MTH1 gerichtet war, zu einer beschränkten Proliferation führte.<sup>[189]</sup> Dabei könnten sich die entwickelten Inhibitoren als nützliche Werkzeuge erweisen die Rolle von MTH1 bei oxidativem Stress, daraus resultierenden Doppelstrangbrüchen und verfrühter Seneszenz zu untersuchen.<sup>[170,190]</sup>

Die Co-Kristallstruktur von **103** mit MTH1 und die Untersuchungen zur Struktur-Wirkungs-Beziehung könnten genutzt werden, um künftige Inhibitoren in Bezug auf ihre Wirkstoff-Artigkeit zu optimieren. Dabei spielen Faktoren wie die physikochemischen, biochemischen und pharmakokinetischen Eigenschaften eine wichtige Rolle. Der Substituent am  $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>-Liganden bietet sich für Optimierungen an, da Variationen auf mehreren Stufen der Inhibitorsynthese eingeführt werden können und er sich zudem nicht zu tief in der aktiven Tasche befindet. In einem bioisosteren Ansatz ließe sich der Ester-Substituent beispielsweise durch ein 1,3,4- oder 1,2,4-Oxadiazol ersetzen, um die metabolische Stabilität des Inhibitors zu verbessern (Abbildung 91).<sup>[191-193]</sup>



**Abbildung 91.** Ersetzung des Ester-Substituenten durch ein bioisosteres 1,3,4- oder 1,2,4-Oxadiazol zur Verbesserung der metabolischen Stabilität.

Da laut Co-Kristallstruktur nur (*S*)-**103** in der aktiven Tasche von MTH1 bindet, sollte eine Trennung der Enantiomere zu einer weiteren Verbesserung des IC<sub>50</sub>-Werts führen. Desweiteren besteht die Möglichkeit, dass die Inhibition des Enzyms dCK von (*R*)-**103** herrührt, so dass sich die Selektivität im gleichen Zug verbessern würde. Unabhängig von verschiedenen Enantiomeren wurde aus den Untersuchungen zur Struktur-Wirkungs-Beziehung deutlich, dass größere Alkylsubstituenten an C-2 zu keinem dramatischen Abfall der MTH1-Affinität führten, so dass diese Position möglicherweise zur Differenzierung gegenüber dCK genutzt werden könnte.

#### 4. Zusammenfassung und Ausblick

## 5. Experimenteller Teil

### 5.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften und Techniken

Luft- oder feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen wurden unter Stickstoffatmosphäre unter Verwendung von Septum und Spritze, sowie SCHLENK-Technik, durchgeführt. Bei sauerstoffempfindlichen Reaktionen wurde das Lösungsmittel vor Zugabe der jeweiligen Reagenzien mit Stickstoff gespült. Die beschriebenen Mikrowellenreaktionen wurden in speziellen Reaktionsgefäßen in einem Mono-mode-Mikrowellenreaktor *Discover LabMate* der Firma CEM GMBH durchgeführt.

#### Reagenzien/Lösungsmittel

Die kommerziell erhältlichen Reagenzien und Lösungsmittel der folgenden Firmen ACROS, ALFA AESAR, FLUKA und SIGMA-ALDRICH wurden ohne weitere Aufreinigung verwendet. Die Reinigung der Lösungsmittel für die Säulenchromatographie erfolgte durch Destillation vor der Verwendung. Die Absolutierung von Lösungsmitteln erfolgte nach Standardmethoden und Destillation unmittelbar vor der Verwendung unter Stickstoffatmosphäre. Die verwendeten Gase Stickstoff 5.0 (99.999%) und Kohlenstoffmonoxid 2.3 (99.3%) wurden ohne weitere Reinigung eingesetzt. Folgende Verbindungen wurden nach Literaturvorschriften hergestellt: 8-Iod-9-*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl-adenin<sup>[145]</sup>, 2-(Trimethyl)stannylpyridin<sup>[150]</sup>,  $[\text{IrCl}(\text{ppy})_2]_2$ <sup>[152]</sup>,  $[\text{Ru}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{CO})(\text{MeCN})_2]\text{PF}_6$ <sup>[153]</sup>, 5-Brom-2-aminobenzonitril<sup>[173]</sup>, 2-(Tri(*n*-butyl)stannyl)pyridin<sup>[151]</sup>, Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0)<sup>[149]</sup>,  $[\text{Ru}(\text{MeCN})_3([\text{9}] \text{aneS}_3)(\text{SO}_3\text{CF}_3)_2]$ <sup>[177]</sup>,  $[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{CO}_2\text{H})\text{Ru}]\text{PF}_6$ <sup>[157]</sup>, 2-Methoxy-6-methylphenol<sup>[194]</sup>, 6-Iodchinazolin-4(3*H*)-on<sup>[181]</sup>, 6-Bromchinazolin-4(3*H*)-on<sup>[180]</sup>, 2-(Tri(*n*-butyl)stannyl)(4-methylpyridin)<sup>[151]</sup>, 2-(Tri(*n*-butyl)stannyl)-(5-methylpyridin)<sup>[183]</sup>, 2-Amino-5-brombenzamid<sup>[180]</sup>, 2,6-Bis(methyliminomethyl)pyridin<sup>[195]</sup>. 2-(Trimethyl)stannylpyridin,  $[\text{IrCl}(\text{ppy})_2]_2$ , Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und  $[\text{Ru}(\text{MeCN})_3([\text{9}] \text{aneS}_3)(\text{SO}_3\text{CF}_3)_2]$  wurde freundlicherweise von Mitgliedern des AK MEGGERS zur Verfügung gestellt.

#### Chromatographische Methoden

Die Reaktionskontrolle und Überprüfung der Fraktionen bei der Säulenchromatographie erfolgte per Dünnschichtchromatographie. Dabei wurden Aluminium-DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F<sub>254</sub> und Aluminium-DC-Platten Aluminiumoxid 60 F<sub>254</sub> (neutral) der Firmen MERCK KGAA und MACHEREY-NAGEL GMBH & Co. KG verwendet und die Detektion erfolgte durch Fluoreszenzlöschung mit einer UV-Handlampe bei Wellenlängen ( $\lambda$ ) von 254 nm und 366 nm oder durch Eigenfärbung der Verbindungen. Die Retentionsfaktoren sind in den jeweiligen Versuchsbeschreibungen angegeben.

Bei der säulenchromatographischen Trennung und Reinigung der Verbindungen erfolgte die Eluierung bei Raumtemperatur unter Verwendung eines Pressluftüberdrucks. Das

## 5. Experimenteller Teil

verwendete Laufmittel ist in der entsprechenden Versuchsdurchführung aufgelistet. Als stationäre Phase wurde Kieselgel 60 (Korngröße 0.040 – 0.063 mm) der Firma MERCK KGAA ( $\text{SiO}_2$ ) oder neutrales Aluminiumoxid (Brockmann Aktivität I, Korngröße 0.05 – 0.15 mm) der Firma FLUKA ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) verwendet. Bei Verwendung von Kieselgelsäulen wurden schwerlösliche Rohprodukte zunächst an Kieselgel adsorbiert, ansonsten in einem möglichst geringen Volumen Laufmittel gelöst und auf die stationäre Phase aufgetragen.

### Darstellung der Kristallstrukturen

Die Darstellung und Überlagerung sämtlicher (Co-)Kristallstrukturen erfolgte mit *Pymol Molecular Graphics System, Version 0.99rc6* (SCHRÖDINGER, LLC).

## 5.2 Analytischen Methoden

### Kernresonanzspektroskopie

Die NMR-Spektren wurden an den Geräten *DPX-250* ( $^1\text{H}$ -NMR Resonanz: 250.1 MHz,  $^{13}\text{C}$ -NMR Resonanz: 62.9 MHz), *Avance 300 A* ( $^1\text{H}$ -NMR Resonanz: 300.1 MHz,  $^{13}\text{C}$ -NMR Resonanz: 75.1 MHz), *Avance 300 B* ( $^1\text{H}$ -NMR Resonanz: 300.1 MHz,  $^{13}\text{C}$ -NMR Resonanz: 75.1 MHz), *DRX 400* ( $^1\text{H}$ -NMR Resonanz: 400 MHz,  $^{13}\text{C}$ -NMR Resonanz: 100.6 MHz), *DRX 500* ( $^1\text{H}$ -NMR Resonanz: 500.1 MHz,  $^{13}\text{C}$ -NMR Resonanz: 125.8 MHz) oder *Avance 500* ( $^1\text{H}$ -NMR Resonanz: 500.1 MHz,  $^{13}\text{C}$ -NMR Resonanz: 125.8 MHz) der Firma BRUKER bei Raumtemperatur unter Standardbedingungen gemessen. Bei den beiden erstgenannten Geräten erfolgte die Messung in der Automation, ansonsten im Handbetrieb durch die Mitarbeiter der NMR-Serviceabteilung des Fachbereichs Chemie. Die chemischen Verschiebungen der Signale sind in ppm angegeben und beziehen sich auf die  $\delta$ -Skala. Für  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren dienten die Restprotonen des verwendeten deuterierten Lösungsmittel als interner Standard,  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurden breitbandentkoppelt aufgenommen mit Hilfe des deuteriumgekoppelten Lösungsmittelsignals kalibriert:

DMSO- $d_6$ :	$^1\text{H}$ : $\delta = 2.50$ ppm,	$^{13}\text{C}$ : $\delta = 39.52$ ppm;
$\text{CDCl}_3$ :	$^1\text{H}$ : $\delta = 7.26$ ppm,	$^{13}\text{C}$ : $\delta = 77.16$ ppm;
MeOD- $d_4$ :	$^1\text{H}$ : $\delta = 3.31$ ppm,	$^{13}\text{C}$ : $\delta = 49.00$ ppm;
$\text{CD}_3\text{CN-}d_3$ :	$^1\text{H}$ : $\delta = 1.94$ ppm,	$^{13}\text{C}$ : $\delta = 1.32$ ppm, 118.26 ppm.

Die Auswertung der Spektren erfolgte mit Hilfe des Programms *TopSpin 3.0*. Die ermittelten Kopplungskonstanten sind in Hertz (Hz) angegeben. Die angegebene Multiplizität entspricht der Erscheinung des Signals im aufgenommenen Spektrum und nicht der theoretisch zu erwartenden Multiplizität. Die Angabe der Multiplizitäten erfolgt als s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett) und br (breit). Signale, deren Multiplizität nicht aufgelöst werden konnte werden mit m (Multipllett) unter Angabe des Bereichs der chemischen Verschiebung aufgelistet. Die Zuordnung der jeweiligen Protonen erfolgte nach Möglichkeit mit Hilfe von Kopplungskonstanten des  $^1\text{H}$ -Spektrums, sowie unter Zuhilfenahme von 2D-



## 5. Experimenteller Teil

Spektren (COSY, HMQC, HMBC, NOESY) und bei literaturbekannten Verbindungen durch Vergleich.

### Infrarotspektroskopie

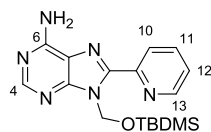
Die Aufnahme der Infrarotspektren erfolgte an einem *Alpha-P FTIR* Spektrometer der Firma BRUKER als Feststoff oder Film. Für die Auswertung der Spektren wurde das zugehörige Programm *Opus 6.5* verwendet und die Lage der Absorptionsbanden ist als Wellenzahl  $\tilde{\nu}$  in  $\text{cm}^{-1}$  angegeben.

### Massenspektroskopie

Die Aufnahme der Massenspektren erfolgte durch die Mitarbeiter der massenspektroskopischen Serviceabteilung der Philipps-Universität Marburg an einem *LTQ-FT* Massenspektrometer der Firma THERMO FISCHER SCIENTIFIC. Die Ionenmassen  $m/z$  sind in u angegeben für die Isotope mit der größten natürlichen Häufigkeit. Die Isotopenmuster stehen dabei in Einklang mit den berechneten Isotopenmustern.

## 5.2 Synthese der Verbindungen

Darstellung von 8-(2-Pyridyl)-9-*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl-adenin (**35**):



35

**35.** 8-Iod-9-*tert*-butyldimethyl-silyloxymethyl-adenin (**34**) (0.35 g, 0.86 mmol), Kupfer(I)oxid (0.25 g, 1.72 mmol), Palladium(II)acetat (0.03 g, 0.13 mmol) und 1,3-Bis(diphenylphosphin)-propan (0.05 g, 0.13 mmol) wurden in einem Stickstoffkolben für zwei Zyklen abwechselnd unter Vakuum und N<sub>2</sub>-Atmosphäre gesetzt. Nach Zugabe von abs. NMP (4 mL) und 2-(Trimethyl)stannylpyridin (0.42 g, 1.72 mmol) wurde die rote Suspension 2 h auf 120 °C erhitzt. Danach wurde die schwarze Suspension nach Abkühlung auf Umgebungstemperatur mit EtOAc (50 mL) verdünnt und durch Kieselgur filtriert. Es wurde solange mit EtOAc nachgespült, bis die blaue Eigenfluoreszenz des Produkts per UV-Handlampe im Eluent nicht mehr nachweisbar war. Das Filtrat wurde ges. wässriger NaCl-Lösung (3x 50 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration und Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das zähflüssige Rohprodukt zunächst an Kieselgel adsorbiert und danach einer säulenchromatographischen Reinigung unterzogen (50 g SiO<sub>2</sub>, EtOAc). Die Produktfraktionen wurden *in vacuo* vom Laufmittel befreit und der erhaltene weiße Feststoff wurde im Vakuum getrocknet. Es wurden 0.21 g (0.59 mmol, 69%) erhalten.

R<sub>f</sub> = 0.33 (EtOAc)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 8.72 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H-13/H-12</sub> = 4.7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-13/H-11</sub> = 1.7 Hz, <sup>5</sup>J<sub>H-13/H-10</sub> = 0.9 Hz, 1H, H-13), 8.23 (s, 1H, H-4), 8.20 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H-10/H-11</sub> = 8.0 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-10/H-12</sub> = 1.2 Hz, <sup>5</sup>J<sub>H-10/H-13</sub> = 0.9 Hz, 1H, H-10), 8.01 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H-11/H-10</sub> = 7.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-11/H-12</sub> = 7.4 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-11/H-13</sub> = 1.9 Hz, 1H, H-11), 7.54 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H-12/H-11</sub> = 7.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-12/H-13</sub> = 4.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-12/H-10</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-12), 7.45 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.28 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.69 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -0.06 (s, 6H, 2x CH<sub>3</sub>).

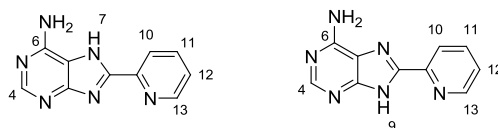
<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 156.0 (C<sub>ar</sub>), 153.4 (C<sub>ar</sub>), 151.2 (C<sub>ar</sub>), 149.4 (C<sub>ar</sub>), 149.0 (C<sub>ar</sub>), 146.5 (C<sub>ar</sub>), 137.3 (C<sub>ar</sub>), 124.5 (C<sub>ar</sub>), 123.4 (C<sub>ar</sub>), 118.3 (C<sub>ar</sub>), 66.8 (CH<sub>2</sub>), 25.3 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.6 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.4 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

IR(Film):  $\tilde{\nu}$ (cm<sup>-1</sup>) = 3295, 3156, 2961, 2929, 2887, 2855, 1670, 1434, 1361, 1252, 1077, 835, 745, 679.

HRMS (ESI) berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>6</sub>O<sub>1</sub>Si<sub>1</sub> (M+H)<sup>+</sup> 357.1854, gefunden 357.1845.

## 5. Experimenteller Teil

### Darstellung von 8-(2-Pyridyl)adenin (**32**):



32

**8-(2-Pyridyl)adenin (32).** 8-(2-Pyridyl)-9-*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl-adenin (**35**) (0.31 g, 0.87 mmol) wurde in einem Gemisch aus EtOH/aq. HCl<sub>conc</sub>-Lösung (10 ml, 98:2) suspendiert und auf 80 °C erhitzt. Der Feststoff ging zunächst in Lösung, bevor sich ein gelber Feststoff, das HCl-Salz des Produkts, bildete. Zur heißen Suspension wurde EtOAc (15 mL) gegeben und nach Abkühlung auf Umgebungstemperatur wurde der gelbe Niederschlag filtriert. Er wurde mit etwas EtOAc gewaschen und an der Luft getrocknet. Um den salzfreien Liganden zu erhalten wurde das HCl-Salz in Wasser gelöst und durch Zugabe von wässriger NaOH-Lösung (1 M) auf pH 8 gebracht. Der entstandene weiße Niederschlag wurde durch Zentrifugation und anschließenden Waschschritten mit Wasser (2x 10 mL) von Salzen befreit. Nach Trocknen des weißen Feststoffs im Vakuum wurden 0.15 g (0.72 mmol, 82%) als Tautomerengemisch im Verhältnis 1:0.6 erhalten.

### 8-(2-Pyridyl)adenin-Hydrochlorid (**32**\*HCl):

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 9.16 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 8.79 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-10/H-11</sub> = 4.5 Hz, 1H, H-11), 8.60 (s, 1H, H-4), 8.29 (d, <sup>3</sup>J<sub>H13/H-12</sub> = 7.8 Hz, 1H, H-13), 8.09 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H-12/H-13</sub> = 9.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-12/H-11</sub> = 7.7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-12/H-10</sub> = 1.6 Hz, 1H, H-12), 7.65 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H-11/H-12</sub> = 7.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-11/H-10</sub> = 4.7 Hz, 1H, H-11).

IR(Film):  $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$  = 3161, 3030, 2689, 2519, 2484, 2430, 2371, 1668, 1605, 1535, 1498, 1464, 1419, 1374, 1348, 1291, 1225, 1141, 995, 951, 903, 826, 778, 736, 690, 624, 557, 494, 435.

### 8-(2-Pyridyl)adenin (**32**):

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 13.52 und 13.05 (s, 1H, 7-NH/9-NH), 8.79 (<sup>3</sup>J<sub>H-13/H-12</sub> = 4.2 Hz, 1H, H-13), 8.26 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-10/H-11</sub> = 7.7 Hz, 1H, H-10), 8.16 (s, 1H, H-4), 8.01 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H-11/H-12</sub> = 8.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-11/H-10</sub> = 7.7 Hz, 1H, H-11), 7.53 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H-12/H-11</sub> = 7.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-12/H-13</sub> = 5.4 Hz, 1H, H-12), 7.22 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 155.9 (C<sub>ar</sub>), 152.9 (C<sub>ar</sub>), 151.5 (C<sub>ar</sub>), 149.5 (C<sub>ar</sub>), 148.0 (C<sub>ar</sub>), 137.6 (C<sub>ar</sub>), 124.8 (C<sub>ar</sub>), 121.1 (C<sub>ar</sub>), 119.9 (C<sub>ar</sub>).

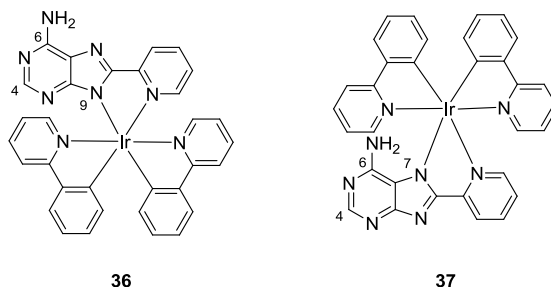
IR(Film):  $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$  = 3308, 1655, 1538, 1334, 1285, 923, 692, 703.

HRMS (ESI) berechnet für C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 213.0833, gefunden: 213.0881.

## 5. Experimenteller Teil

Die Synthese und Verwendung der Komplexe erfolgte als Racemat, sofern nicht anders vermerkt.

Darstellung von Rutheniumkomplex **36** und **37**:



**36** und **37**. 8-(Pyridyl)adenin-Hydrochlorid (**33**\*HCl) (25 mg, 100  $\mu$ mol) wurde in einem Gemisch bestehend aus MeCN/MeOH (12 mL, 3:1) suspendiert und mit Triethylamin (190  $\mu$ L, 1.00 mmol) dem dimeren Iridiumvorläuferkomplex  $[\text{IrCl}(\text{ppy})_2]_2$  (54 mg, 50  $\mu$ mol) versetzt. Während des Erhitzens auf 75 °C entstand eine klare gelbe Lösung die 18 h bei dieser Temperatur gerührt wurde. Nach Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurde das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Die Reinigung erfolgte *via* Säulenchromatographie (20 g  $\text{SiO}_2$ , DCM/MeOH 20:1  $\rightarrow$  10:1) und es wurden zwei Iridiumkomplexe getrennt. Die jeweiligen Fraktionen wurden vereint, die Eluenten unter vermindertem Druck entfernt und die gelben Feststoffe am Vakuum getrocknet. Es wurden 36 mg (53  $\mu$ mol, 53%) des N-9-koordinierten Iridiumkomplexes erhalten, weiterhin wurden 29 mg des N-7-koordinierten Iridiumkomplexes mit Verunreinigungen von Triethylamin-Hydrochlorid erhalten. Die Unterscheidung der Regioisomere konnte durch eine Kristallstruktur des N-9-koordinierten Iridiumkomplexes erfolgen.

**36** (N-9-koordiniert):

$R_f = 0.33$  (DCM/MeOH 10:1).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 8.32$  (ddd,  $^3J = 8.0$  Hz,  $^4J = 0.9$  Hz,  $^4J = 0.8$  Hz, 1H, H-pyridyl), 8.16 (d,  $^3J = 8.2$  Hz, 1H, H-pyridyl), 8.12 (d,  $^3J = 8.3$  Hz, 1H, H-pyridyl), 8.02 (ddd,  $^3J = 7.8$  Hz,  $^3J = 7.7$  Hz,  $^4J = 1.6$  Hz, 1H, H-pyridyl), 7.87-7.68 (m, 5H, H-pyridyl), 7.62 (s, 1H, H-4), 7.60 (ddd,  $^3J = 5.6$  Hz,  $^4J = 1.4$  Hz,  $^4J = 0.9$  Hz, 1H, H-pyridyl), 7.55 (dd,  $^3J = 5.7$  Hz,  $^4J = 1.4$  Hz, 1H, H-pyridyl), 7.36 (ddd,  $^3J = 7.1$  Hz,  $^3J = 5.5$  Hz,  $^4J = 1.3$  Hz, 1H, H-pyridyl), 7.12 (ddd,  $^3J = 7.3$  Hz,  $^3J = 5.9$  Hz,  $^4J = 1.3$  Hz, 1H, H-pyridyl), 7.07 (ddd,  $^3J = 7.3$  Hz,  $^3J = 5.8$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, 1H, H-pyridyl), 6.95 (ddd,  $^3J = 7.4$  Hz,  $^3J = 7.4$  Hz,  $^4J = 1.3$  Hz, 1H, H-pyridyl), 6.88-6.79 (m, 2H, H-pyridyl), 6.74-6.69 (m, 3H, H-pyridyl,  $\text{NH}_2$ ), 6.21 (dd,  $^3J = 5.2$  Hz,  $^4J = 0.8$  Hz, 1H, H-pyridyl), 6.19 (dd,  $^3J = 5.3$  Hz,  $^4J = 1.4$  Hz, 1H, H-pyridyl).

IR(Film):  $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 3308, 3144, 3035, 1677, 1650, 1587, 1557, 1540, 1497, 1475, 1417, 1363, 1313, 1270, 1249, 1157, 1058, 1032, 793, 758, 733, 662, 628, 588, 467, 418$ .

HRMS (ESI) berechnet für  $\text{C}_{32}\text{H}_{24}\text{Ir}_1\text{N}_8$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  713.1749, gefunden 713.1748.

## 5. Experimenteller Teil

### **37** (N-7-koordiniert):

$R_f = 0.24$  (DCM/MeOH 10:1).

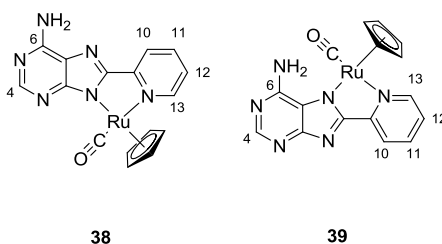
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 8.43$  (d,  $^3J = 7.7$  Hz, 1H, H-pyridyl), 8.26 (d,  $^3J = 8.8$  Hz, 1H, H-pyridyl), 8.23 (d,  $^3J = 9.1$  Hz, 1H, H-pyridyl), 8.08 (ddd,  $^3J = 9.1$  Hz,  $^3J = 7.7$  Hz,  $^4J = 1.6$  Hz, 1H, H-pyridyl), 8.01 (s, 1H, H-4), 7.94 (dd,  $^3J = 7.9$  Hz,  $^4J = 0.8$  Hz, 1H, H-pyridyl), 7.91-7.84 (m, 3H, H-pyridyl), 7.74 (dd,  $^3J = 6.0$  Hz,  $^4J = 0.9$  Hz, 1H, H-pyridyl), 7.58 (d,  $^3J = 5.0$  Hz, 1H, H-pyridyl), 7.56 (d,  $^3J = 6.3$  Hz, 1H, H-pyridyl), 7.41 (ddd,  $^3J = 7.2$  Hz,  $^3J = 5.6$  Hz,  $^4J = 1.4$  Hz, 1H, H-pyridyl), 7.20-7.12 (m, 2H, H-pyridyl), 7.00 (dd,  $^3J = 7.3$  Hz,  $^4J = 0.7$  Hz, 1H, H-pyridyl), 6.97 (dd,  $^3J = 7.6$  Hz,  $^4J = 0.9$  Hz, 1H, H-pyridyl), 6.88 (ddd,  $^3J = 7.4$  Hz,  $^4J = 2.8$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, 1H, H-pyridyl), 6.86 (ddd,  $^3J = 7.4$  Hz,  $^4J = 2.8$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, 1H, H-pyridyl), 6.22 (dd,  $^3J = 7.5$  Hz,  $^4J = 0.8$  Hz, 1H, H-pyridyl), 6.13 (dd,  $^3J = 7.5$  Hz,  $^4J = 0.9$  Hz, 1H, H-pyridyl).

IR(Film):  $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 3399, 3353, 3033, 1636, 1580, 1540, 1501, 1474, 1421, 1354, 1312, 1270, 1157, 1056, 1026, 911, 794, 751, 625, 557, 487, 458, 420$ .

HRMS (ESI) berechnet für  $\text{C}_{32}\text{H}_{24}\text{Ir}_1\text{N}_8$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  713.1749, gefunden 713.1748.

## 5. Experimenteller Teil

### Darstellung von Rutheniumkomplex **38** und **39**:



**38** und **39**. 8-(Pyridyl)adenin-Hydrochlorid (**33**\*HCl) (40 mg, 161  $\mu$ mol) wurde in einem Gemisch bestehend aus abs. MeCN/MeOH (8 mL, 1:3) suspendiert. Nach Zugabe von Triethylamin (67  $\mu$ L, 480  $\mu$ mol) und des Rutheniumvorläuferkomplexes  $[\text{Ru}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{CO})(\text{MeCN})_2]\text{PF}_6$  (81 mg, 192  $\mu$ mol) wurde die hellbraune Suspension 18 h auf 50 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Umgebungstemperatur und Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (30 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$ (neutral), DCM/MeOH 40:1) gereinigt. Es konnten zwei Rutheniumkomplexe isoliert werden. Nach Entfernung des Eluenten *in vacuo* und Trocknen im Vakuum wurden 29 mg (72  $\mu$ mol, 45%) des N-9-koordinierten Komplexes und 21 mg (52  $\mu$ mol, 32%) des N-7-koordinierten Komplexes als grünliche Feststoffe erhalten werden. Die Koordination des Rutheniumfragments an N-7 (**38**) oder N-9 (**39**) konnte durch Vergleich ihrer NOESY-Spektren anhand des Auftretens oder Ausbleibens des Signals zwischen 6- $\text{NH}_2$  und der Cyclopentadienyl-Protonen erfolgen. Die Aufnahme der gs-NOESY-Spektren (Mischzeit: 1.5 s) erfolgte durch DR. XIULAN XIE, die auch bei der Diskussion der Strukturen behilflich war.

**38** (N-9-koordiniert):

$R_f = 0.27$  (DCM/MeOH 10:1).

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 8.99$  (d,  $^3J_{\text{H-13/H-12}} = 5.7$  Hz, 1H, H-13), 8.16 (d,  $^3J_{\text{H-10/H-11}} = 8.1$  Hz, 1H, H-10), 8.12 (s, 1H, H-4), 8.08 (ddd,  $^3J_{\text{H-11/H-10}} = 7.8$  Hz,  $^3J_{\text{H-11/H-12}} = 7.5$  Hz,  $^4J_{\text{H-11/H-13}} = 1.5$  Hz, 1H, H-11), 7.39 (ddd,  $^3J_{\text{H-12/H-11}} = 7.8$  Hz,  $^3J_{\text{H-12/H-13}} = 5.7$  Hz,  $^4J_{\text{H-12/H-10}} = 1.5$  Hz, 1H, H-12), 6.84 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 5.39 (s, 5H,  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 200.5$  (CO), 160.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 157.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 156.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 156.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 153.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 151.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 138.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 123.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 123.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 120.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 82.3 ( $\text{C-}\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$ ).

IR(Film):  $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 3312, 3095, 1936$  (CO), 1630, 1592, 1541, 1502, 1452, 1351, 1315, 1276, 1248, 1153, 837, 798, 751, 711, 535, 510, 467.

HRMS (ESI) berechnet für  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_6\text{O}_1\text{Ru}_1$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  407.0189, gefunden 407.0184.

## 5. Experimenteller Teil

### **39** (N-7-koodiniert):

$R_f = 0.13$  (DCM/MeOH 10:1).

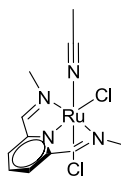
$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 9.02$  (d,  $^3J_{\text{H-13/H-12}} = 5.7$  Hz, 1H, H-13), 8.23 (d,  $^3J_{\text{H-10/H-11}} = 7.8$  Hz, 1H, H-10), 8.13-8.10 (m, 1H, H-11), 8.12 (s, 1H, H-4), 7.41 (ddd,  $^3J_{\text{H-12/H-11}} = 7.5$  Hz,  $^3J_{\text{H-12/H-13}} = 5.7$  Hz,  $^4J_{\text{H-12/H-10}} = 1.3$  Hz, 1H, H-12), 6.24 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 5.39 (s, 5H,  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 199.1$  (CO), 160.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 159.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 157.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 153.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 153.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 151.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 139.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 123.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 123.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 122.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 83.4 (C- $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$ ).

HRMS (ESI) berechnet für  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_6\text{Ru}_1$  (M-CO+H) $^+$  379.0240, gefunden 379.0237.

## 5. Experimenteller Teil

### Darstellung von Rutheniumvorläuferkomplex **40**:



**40**

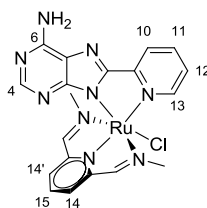
**40.** Der dimere Rutheniumkomplex  $[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)\text{RuCl}_2]_2$  (0.13 g, 0.25 mmol) und 2,6-Bis(methyliminomethyl)pyridin (0.09 g, 0.53 mmol) 16 h in 6 mL eines Gemischs (MeOH/MeCN 2:1) bei 80 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurde das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt, der Rückstand in einer geringen Menge Dichlormethan gelöst und mit Hexan präzipitiert. Nach Filtration und Trocken im Vakuum wurde ein dunkelvioletter Feststoff erhalten, der ohne weitere Reinigung zur Komplexsynthese verwendet wurde.

HRMS (ESI) berechnet für  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{Cl}_1\text{N}_4\text{Ru}_1 (\text{M}-\text{Cl})^+$  338.9944, gefunden 338.9946.



## 5. Experimenteller Teil

### Darstellung von Rutheniumkomplex **41**:



**41**

**41.** 8-(Pyridyl)adenin-Hydrochlorid (**33**\*HCl) (25 mg, 100  $\mu$ mol) wurde in EtOH (10 mL) suspendiert. Nach Zugabe von Triethylamin (190  $\mu$ L, 1.00 mmol) und **40** (68 mg) wurde die dunkle Suspension 20 h unter Rückfluss auf 80 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Umgebungstemperatur und Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (30 g SiO<sub>2</sub>, DCM/MeOH/NEt<sub>3</sub> 40:1:2) gereinigt. Nach Entfernung des Eluenten *in vacuo* wurde der rote Feststoff mit Wasser (3x 3 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 11 mg (21.6  $\mu$ mol, 22%) des dunkelroten, achiralen Komplexes erhalten.

R<sub>f</sub> = 0.29 (DCM/MeOH 10:1).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 9.94 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-13/H-12</sub> = 5.3 Hz, 1H, H-13), 8.54 (d, <sup>4</sup>J = 1.3 Hz, 2H, 2x CH<sub>3</sub>NCH), 8.30 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-10/H-11</sub> = 7.7 Hz, 1H, H-10), 8.13 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H-11/H-10</sub> = 7.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-11/H-12</sub> = 7.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-11/H-13</sub> = 1.3 Hz, 1H, H-11), 7.96 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-14/H-15</sub> = 7.9 Hz, 2H, H-14, H-14'), 7.72 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-15/H-14</sub> = 8.0 Hz, 1H, H-15), 7.76 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H-12/H-11</sub> = 7.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-12/H-13</sub> = 5.7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-12/H-10</sub> = 1.6 Hz, 1H, H-12), 7.39 (s, 1H, H-2), 6.61 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.08 (s, 6H, 2x NCH<sub>3</sub>).

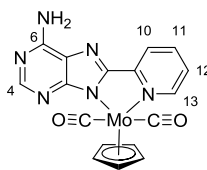
<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 165.0 (C<sub>ar</sub>), 160.4 (C<sub>ar</sub>), 160.0 (C<sub>ar</sub>), 156.8 (C<sub>ar</sub>), 155.3 (C<sub>ar</sub>), 152.6 (C<sub>ar</sub>), 151.1 (C<sub>ar</sub>), 150.2 (C<sub>ar</sub>), 136.4 (C<sub>ar</sub>), 128.9 (C<sub>ar</sub>), 123.5 (C<sub>ar</sub>), 122.5 (C<sub>ar</sub>), 122.1 (C<sub>ar</sub>), 120.0 (C<sub>ar</sub>), 47.9 (CH<sub>3</sub>).

IR(Film):  $\tilde{\nu}$ (cm<sup>-1</sup>) = 3266, 3099, 2910, 1655, 1591, 1535, 1496, 1446, 1382, 1383, 1309, 1127, 1042, 785, 746, 711, 633, 548, 495, 471.

HRMS (ESI) berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>1</sub>N<sub>9</sub>Ru<sub>1</sub> (M+H)<sup>+</sup> 510.0491, gefunden 510.0489.

## 5. Experimenteller Teil

### Darstellung von Rutheniumkomplex **42**:



**42**

**42.** 8-(Pyridyl)adenin-Hydrochlorid (**33**\*HCl) (15 mg, 70.7  $\mu\text{mol}$ ) und Kaliumhydroxid (5 mg, 89.1  $\mu\text{mol}$ ) wurden in einer Mischung aus abs. THF/MeOH (6 mL, 2:1) gelöst. Nach Zugabe des Molybdänvorläuferkomplexes  $[\text{Mo}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{CO})_3\text{Cl}]$  (22 mg, 78.4  $\mu\text{mol}$ ) wurde Gasentwicklung beobachtet und die rotbraune Lösung wurde 15 h bei 20 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie (30 g  $\text{SiO}_2$ , DCM/MeOH 40:1  $\rightarrow$  20:1  $\rightarrow$  10:1). Der Eluent der Produktfraktionen wurde *in vacuo* entfernt und der dunkelrote Feststoff im Vakuum getrocknet. Es wurden 21 mg (49.0  $\mu\text{mol}$ , 69%) des Komplexes erhalten.

$R_f = 0.28$  (DCM/MeOH 10:1)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 9.08$  (ddd,  $^3J_{\text{H-13/H-12}} = 5.8$  Hz,  $^4J_{\text{H-13/H-11}} = 1.3$  Hz,  $^5J_{\text{H-13/H-10}} = 0.8$  Hz, 1H, H-13), 8.26 (ddd,  $^3J_{\text{H-10/H-11}} = 8.0$  Hz,  $^4J_{\text{H-10/H-12}} = 1.3$  Hz,  $^5J_{\text{H-10/H-13}} = 0.8$  Hz, 1H, H-10), 8.12 (s, 1H, H-4), 8.11 (ddd,  $^3J_{\text{H-11/H-10}} = 8.0$  Hz,  $^3J_{\text{H-11/H-12}} = 7.5$  Hz,  $^4J_{\text{H-11/H-13}} = 1.3$  Hz, 1H, H-11), 7.44 (ddd,  $^3J_{\text{H-12/H-11}} = 7.4$  Hz,  $^3J_{\text{H-12/H-13}} = 5.9$  Hz,  $^4J_{\text{H-12/H-10}} = 1.5$  Hz, 1H, H-12), 6.97 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ). 5.80 (s, 5H,  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$ ).

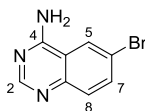
$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 262.9$  (CO), 253.4 (CO), 161.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 157.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 156.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 155.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 151.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 151.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 139.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 123.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 122.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 121.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 96.8 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$ ).

IR(Film):  $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 3311, 3126, 1945$  (CO), 1854 (CO), 1655, 1592, 1541, 1502, 1444, 1356, 1316, 1275, 1152, 1014, 975, 825, 786, 745, 709, 681, 635, 582, 535, 499, 466, 443, 410.

HRMS (ESI) berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{Mo}_1\text{N}_6\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  431.0152, gefunden 431.0148.

## 5. Experimenteller Teil

Darstellung von 6-Bromchinazolin-4-amin (**48**):



**48**

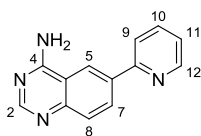
**48.** 2-Amino-5-brombenzonitril (**47**) (2.28 g, 11.6 mmol) und Ammoniumacetat (1.78 g, 23.1 mmol) wurden in Triethylorthoformiat (6.0 mL, 5.48 g, 37.0 mmol) suspendiert und für 90 min auf 120 °C erhitzt. Die zwischenzeitlich gelbe Lösung verfestigte sich dabei. Nach Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurde Wasser (25 mL) hinzugefügt, der Feststoff filtriert, mit Wasser und Ethanol (jeweils 20 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 2.35 g (10.5 mmol, 91%) eines beige-braunen Feststoffs erhalten. Die folgenden analytischen Daten stehen im Einklang mit Literaturdaten.<sup>[196]</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 8.51 (d,  $^4J_{\text{H-5/H-7}}$  = 2.1 Hz, 1H, H-5), 8.41 (s, 1H, H-2), 7.88 (dd,  $^3J_{\text{H-7/H-8}}$  = 8.9 Hz,  $^4J_{\text{H-7/H-5}}$  = 2.2 Hz, 1H, H-7), 7.88 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.61 (d,  $^3J_{\text{H-8/H-7}}$  = 8.9 Hz, 1H, H-8).

HRMS (ESI) berechnet für C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>BrN<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> 225.9797, gefunden 225.9797.

## 5. Experimenteller Teil

Darstellung von 6-(2-Pyridyl)chinazolin-4-amin (**43**):



43

**43.** 6-Bromchinazolin-4-amin (**48**) (1.12 g, 5.04 mmol) und 2-(Tri(*n*-butyl)stannyl)pyridin (2.30 g, 6.25 mmol) wurden in DMF (20 mL) suspendiert. Vor der Zugabe des Katalysators Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (0.58 g, 0.50 mmol) wurde das Gemisch 1 h mit Stickstoff gespült. Die gelbe Suspension wurde 4 h auf 120 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurde das Lösungsmittel der nun schwarzen Reaktionsmischung *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel adsorbiert und per Säulenchromatographie gereinigt (190 g SiO<sub>2</sub>, DCM/MeOH 20:1 → 10:1). Der Eluent der vereinigten Produktfraktionen wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt im Vakuum getrocknet. Es wurden 0.64 g (2.90 mmol, 57%) eines beigen Feststoffs erhalten.

$R_f = 0.11$  (DCM/MeOH 10:1).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 8.94 (d,  $^4J_{H-5/H-7} = 1.8$  Hz, 1H, H-5), 8.74 (ddd,  $^3J_{H-12/H-11} = 4.8$  Hz,  $^3J_{H-12/H-10} = 1.8$  Hz,  $^4J_{H-12/H-9} = 0.9$  Hz, 1H, H-12), 8.56 (dd,  $^3J_{H-7/H-8} = 8.8$  Hz,  $^4J_{H-7/H-5} = 2.0$  Hz, 1H, H-7), 8.43 (s, 1H, H-2), 8.17 (ddd,  $^3J_{H-9/H-10} = 8.1$  Hz,  $^4J_{H-9/H-11} = 1.0$  Hz,  $^4J_{H-9/H-12} = 0.8$  Hz, 1H, H-9), 7.98 (ddd,  $^3J_{H-10/H-9} = 8.0$  Hz,  $^3J_{H-10/H-11} = 7.5$  Hz,  $^4J_{H-10/H-12} = 1.8$  Hz, 1H, H-10), 7.99 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.77 (d,  $^3J_{H-8/H-7} = 8.8$  Hz, 1H, H-8), 7.42 (ddd,  $^3J_{H-11/H-10} = 7.4$  Hz,  $^3J_{H-11/H-12} = 4.8$  Hz,  $^4J_{H-12/H-9} = 0.9$  Hz, 1H, H-11).

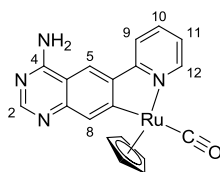
<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 162.1 (C<sub>ar</sub>), 155.9 (C<sub>ar</sub>), 155.2 (C<sub>ar</sub>), 150.1 (C<sub>ar</sub>), 149.5 (C<sub>ar</sub>), 137.3 (C<sub>ar</sub>), 135.6 (C<sub>ar</sub>), 130.9 (C<sub>ar</sub>), 127.7 (C<sub>ar</sub>), 122.7 (C<sub>ar</sub>), 121.5 (C<sub>ar</sub>), 120.5 (C<sub>ar</sub>), 114.3 (C<sub>ar</sub>).

IR (Film):  $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 3329, 3179, 1677, 1576, 1514, 1485, 1462, 775$ .

HRMS (ESI) berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> 223.0978, gefunden 223.0976.

## 5. Experimenteller Teil

### Darstellung von Rutheniumkomplex **44**:



**44**

**44.** 6-(2-Pyridyl)chinazolin-4-amin (**43**) (22 mg, 99.0  $\mu\text{mol}$ ),  $[\text{Ru}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{CO})(\text{MeCN})_2]\text{PF}_6$  <sup>[153]</sup> (49 mg, 119  $\mu\text{mol}$ ) und Triethylamin (41  $\mu\text{L}$ , 300  $\mu\text{mol}$ ) wurden in DMF (6 mL) gelöst und 2 h auf 80 °C erhitzt. Danach wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (20 g  $\text{SiO}_2$ , DCM/MeOH 20:1  $\rightarrow$  10:1). Nach Entfernen des Lösungsmittels *in vacuo* und Trocknen des gelben Feststoffs im Vakuum wurden 29 mg des gelben Rutheniumkomplexes (69.8  $\mu\text{mol}$ , 71%) erhalten.

$R_f = 0.26$  (DCM/MeOH 10:1).

$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 8.97$  (d,  $^3J_{\text{H-12/H-11}} = 5.5$  Hz, 1H, H-12), 8.90 (s, 1H, H-5), 8.30 (s, 1H, H-2), 8.22 (d,  $^3J_{\text{H-9/H-10}} = 8.5$  Hz, 1H, H-9), 8.06-8.94 (m, 1H, H-10), 7.98 (s, 1H, H-8), 7.60 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.21-7.12 (m, 1H, H-11), 5.18 (s, 5H,  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$ ).

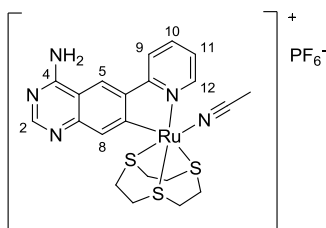
$^{13}\text{C-NMR}$  (63 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 203.7$  (CO), 178.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 165.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 162.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 157.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 155.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 147.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 145.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 139.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 137.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 121.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 119.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 118.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 110.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 84.6 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$ ).

IR (Film):  $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 3080, 1922$  (CO), 1640, 1595, 1553, 1458, 1349, 781, 650.

HRMS (ESI) berechnet für  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{Ru}_1$  ( $\text{M-CO+H}$ )<sup>+</sup> 389.0335, gefunden 389.0338.

## 5. Experimenteller Teil

### Darstellung von Rutheniumkomplex **45**:



**45**

**45.** 6-(2-Pyridyl)chinazolin-4-amin (**43**) (44 mg, 198  $\mu\text{mol}$ ),  $[\text{Ru}(\text{MeCN})_3][9]\text{aneS}_3](\text{SO}_3\text{CF}_3)_2$  (168 mg, 239  $\mu\text{mol}$ ) wurden in DMF (12 mL) suspendiert und 17 h auf 88 °C erhitzt. Danach wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, das Rohprodukt in etwas MeCN (ca. 2 mL) gelöst und mit Triethylamin (83  $\mu\text{L}$ , 0.60 mmol) versetzt und per Säulenchromatographie gereinigt (45 g  $\text{SiO}_2$ , MeCN  $\rightarrow$  MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$ /ges. wässrige  $\text{KNO}_3$  100:3:1  $\rightarrow$  50:3:1  $\rightarrow$  50:6:2). Nach Entfernen des Lösungsmittels *in vacuo* wurde der gelbe Feststoff in wenigen Tropfen MeCN und Wasser gelöst und mit ges. wässriger  $\text{NH}_4\text{PF}_6$ -Lösung versetzt, wobei ein gelber Niederschlag entstand. MeCN wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Feststoff durch Zentrifugation vom Überstand getrennt und mit Wasser gewaschen (zweimal je 2 mL). Nach Trocknen im Vakuum wurden 49 mg des Rutheniumkomplexes (71.2  $\mu\text{mol}$ , 36%) erhalten.

$R_f = 0.26$  (MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$ /ges. wässrige  $\text{KNO}_3$  50:6:2).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta = 8.89$  (d,  $^3J_{\text{H-12/H-11}} = 5.4$  Hz 1H, H-12), 8.47 (s, 1H, H-5), 8.42 (s, 1H, H-2), 8.25 (d,  $^3J_{\text{H-9/H-10}} = 8.1$  Hz, 1H, H-9), 8.19 (s, 1H, H-8), 8.05-7.97 (m, 1H, H-10), 7.66 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.39-7.32 (m, 1H, H-11), 3.08-2.15 (m, 12H, H-[9]ane $\text{S}_3$ ), 2.01 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ).

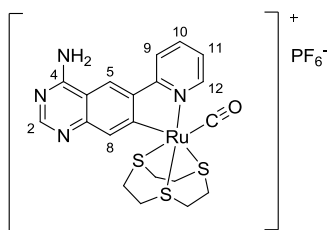
$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta = 165.1$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 164.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 154.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 151.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 149.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 138.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 129.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 125.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 124.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 121.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 117.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 108.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 36.2 (C-[9]ane $\text{S}_3$ ), 35.6 (C-[9]ane $\text{S}_3$ ), 34.2 (C-[9]ane $\text{S}_3$ ), 32.2 (C-[9]ane $\text{S}_3$ ), 31.9 (C-[9]ane $\text{S}_3$ ), 29.5 (C-[9]ane $\text{S}_3$ ), 4.2 ( $\text{C}_{\text{MeCN}}$ ).

IR (Film):  $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 3631, 3374, 3219, 1615, 1535, 1501, 1470, 1451, 1418, 1374, 1309, 835, 780, 554, 496, 410$ .

HRMS (ESI) berechnet für  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{RuS}_3$  ( $\text{M-PF}_6$ ) $^+$  544.0235, gefunden 544.0227.

## 5. Experimenteller Teil

### Darstellung von Rutheniumkomplex **46**:



**46.** Rutheniumkomplex **45** (17 mg, 24.7  $\mu\text{mol}$ ) wurde in DMF (4 mL) gelöst und 10 min zuerst mit  $\text{N}_2$ , dann mit CO gespült. Danach wurde die gelbe Lösung 16 h bei 75 °C unter einer CO-Atmosphäre (1 bar) gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels *in vacuo* wurde der gelbe Feststoff und Trocknen im Vakuum wurden 17 mg des Rutheniumkomplexes (24.7  $\mu\text{mol}$ , quant.) als gelber Feststoff erhalten.

$R_f = 0.24$  (MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$ /ges. wässrige  $\text{KNO}_3$  50:6:2)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 8.58$  (d,  $^3J_{\text{H-12/H-11}} = 5.6$  Hz, 1H, H-12), 8.57 (s, 1H, H-5), 8.53 (s, 1H, H-2), 8.33 (d,  $^3J_{\text{H-9/H-10}} = 8.2$  Hz, 1H, H-9), 8.12 (ddd,  $^3J_{\text{H-10/H-9}} = 8.2$  Hz,  $^3J_{\text{H-10/H-11}} = 8.1$  Hz,  $^4J_{\text{H-10/H-12}} = 1.8$  Hz, 1H, H-10), 8.04 (s, 1H, H-8), 7.70 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.41 (ddd,  $^3J_{\text{H-11/H-10}} = 7.9$  Hz,  $^3J_{\text{H-11/H-12}} = 5.6$  Hz,  $^4J_{\text{H-11/H-9}} = 1.5$  Hz, 1H, H-11), 3.35-2.55 (m, 12H, H-[9]aneS<sub>3</sub>).

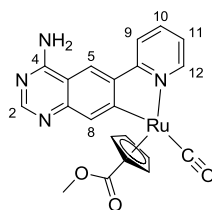
$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 195.7$  (CO), 165.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 164.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 154.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 152.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 147.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 140.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 140.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 131.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 126.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 122.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 119.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 110.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 37.7 (C-[9]aneS<sub>3</sub>), 36.1 (C-[9]aneS<sub>3</sub>), 35.4 (C-[9]aneS<sub>3</sub>), 34.5 (C-[9]aneS<sub>3</sub>), 32.8 (C-[9]aneS<sub>3</sub>), 31.3 (C-[9]aneS<sub>3</sub>).

IR(Film):  $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 1983$  (CO), 1618, 1373, 985, 841, 747, 556, 482, 426, 414.

HRMS (ESI) berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_1\text{Ru}_1\text{S}_3$  (M- $\text{PF}_6^-$ )<sup>+</sup> 530.9919, gefunden 530.9921.

## 5. Experimenteller Teil

### Darstellung von Rutheniumkomplex **50**:



**50**

**50.** 6-(2-Pyridyl)chinazolin-4-amin (**43**) (22 mg, 99.0  $\mu\text{mol}$ ) und **49** (58 mg, 121  $\mu\text{mol}$ ) wurden in DMF (6 mL) gelöst. Die hellbraune Lösung wurde 10 min bei 80 °C im Mikrowellenreaktor erhitzt (75 W). Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (20 g SiO<sub>2</sub>, DCM/MeOH 40:1  $\rightarrow$  20:1  $\rightarrow$  10:1). Die reinen Produktfraktionen wurden vereinigt und der Eluent unter vermindertem Druck entfernt. Nach Trocknen des Produkts im Vakuum wurden 40 mg des Rutheniumkomplexes als gelber Feststoff erhalten (84.5  $\mu\text{mol}$ , 85%).

$R_f = 0.28$  (DCM/MeOH 10:1).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 8.91 (s, 1H, H-5), 8.79 (d, <sup>3</sup> $J_{\text{H-12/H-11}}$  = 5.3 Hz, 1H, H-12), 8.61 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 8.55 (s, 1H, H-2), 8.25 (d, <sup>3</sup> $J_{\text{H-9/H-10}}$  = 7.9 Hz, 1H, H-9), 8.13 (ddd, <sup>3</sup> $J_{\text{H-10/H-9}}$  = 8.2 Hz, <sup>3</sup> $J_{\text{H-10/H-11}}$  = 7.5 Hz, <sup>4</sup> $J_{\text{H-10/H-12}}$  = 1.4 Hz, 1H, H-10), 7.98 (s, 1H, H-8), 7.35 (ddd, <sup>3</sup> $J_{\text{H-11/H-9}}$  = 7.2 Hz, <sup>3</sup> $J_{\text{H-11/H-10}}$  = 5.6 Hz, <sup>4</sup> $J_{\text{H-11/H-12}}$  = 1.3 Hz, 1H, H-11), 5.87-5.82 (m, 2H,  $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>), 5.37-5.31 (m, 2H,  $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>), 3.67 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 201.7 (CO), 166.0 (C<sub>ar</sub>), 164.5 (C<sub>ar</sub>), 163.1 (C<sub>ar</sub>), 156.3 (C<sub>ar</sub>), 153.2 (C<sub>ar</sub>), 145.6 (C<sub>ar</sub>), 138.4 (C<sub>ar</sub>), 126.9 (C<sub>ar</sub>), 122.9 (C<sub>ar</sub>), 120.1 (C<sub>ar</sub>), 118.5 (C<sub>ar</sub>), 109.5 (C<sub>ar</sub>), 98.2 (C<sub>ar</sub>), 94.1 (C<sub>ar</sub>), 89.8 ( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>), 86.8 ( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>), 85.7 ( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>), 83.2 ( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>), 82.5 ( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>), 51.5 (CH<sub>3</sub>).

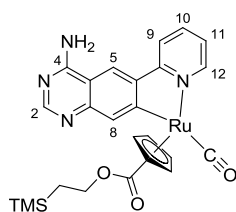
IR(Film):  $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$  = 2953, 1933 (CO), 1696, 1594, 1466, 1288, 1140, 832, 773, 556, 503.

HRMS (ESI)berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Ru<sub>1</sub> (M+H)<sup>+</sup> 475.0344, gefunden 475.0345.



## 5. Experimenteller Teil

### Darstellung von Rutheniumkomplex **54**:



**54**

**54.** 6-(2-Pyridyl)chinazolin-4-amin (**43**) (33 mg, 149  $\mu\text{mol}$ ) und **53** (92 mg, 163  $\mu\text{mol}$ ) wurden in DMF (6 mL) gelöst. Die hellbraune Lösung wurde 10 min bei 95 °C im Mikrowellenreaktor erhitzt (75 W). Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Nach Säulenchromatographie (30 g  $\text{SiO}_2$ , DCM/MeOH 50:1  $\rightarrow$  20:1) wurden die reinen Produktfraktionen vereint, der Eluent unter vermindertem Druck entfernt und der grünliche Feststoff im Vakuum getrocknet. Es wurden 66 mg des Rutheniumkomplexes (118  $\mu\text{mol}$ , 79%) erhalten.

$R_f = 0.31$  (DCM/MeOH 10:1).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 8.83$  (s, 1H, H-5), 8.79 (dd,  $^3J_{\text{H-12/H-11}} = 5.7$  Hz,  $^4J_{\text{H-12/H-10}} = 0.8$  Hz, 1H, H-12), 8.40 (s, 1H, H-2), 8.22 (d,  $^3J_{\text{H-9/H-10}} = 8.0$  Hz, 1H, H-9), 8.06 (dd,  $^3J_{\text{H-10/H-11}} = 8.0$  Hz,  $^4J_{\text{H-10/H-12}} = 1.5$  Hz, 1H, H-10), 7.98 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.96 (s, 1H, H-8), 7.27 (dd,  $^3J_{\text{H-11/H-12}} = 5.7$  Hz,  $^4J_{\text{H-11/H-9}} = 1.5$  Hz, 1H, H-11), 5.82-5.71 (m, 2H,  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 5.40-5.22 (m, 2H,  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 4.06-3.97 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.69-0.61 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), -0.53 (s, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ).

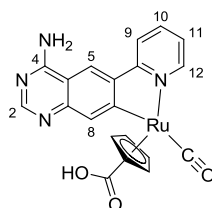
$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 203.6$  (CO), 178.6 ( $\text{C}_{\text{Carbonyl}}$ ), 166.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 166.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 164.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 157.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 156.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 147.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 146.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 139.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 138.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 124.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 121.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 120.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 111.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 94.2 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 93.2 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 86.7 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 85.1 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 84.6 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 63.3 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}$ ), 18.2 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}$ ), 0.0 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ).

IR(Film):  $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 1939$  (CO), 1647, 1595, 1559, 1463, 1414, 1378, 1283, 1247, 1136, 1042, 932, 831, 774, 695, 601, 556, 503.

HRMS (ESI) berechnet für  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_3\text{Ru}_1\text{Si}_1$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  561.0897, gefunden 561.0899.

## 5. Experimenteller Teil

### Darstellung von Rutheniumkomplex **55**:



**55**

**55.** 6-(2-Pyridyl)chinazolin-4-amin (**43**) (22 mg, 99.0  $\mu\text{mol}$ ) und **56** (56 mg, 120  $\mu\text{mol}$ ) wurden in DMF (6 mL) gelöst. Die hellbraune Lösung wurde 10 min bei 95 °C im Mikrowellenreaktor erhitzt (75 W). Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (20 g  $\text{SiO}_2$ , DCM/MeOH 20:1  $\rightarrow$  10:1, DCM/MeOH/AcOH 4:1:0.05). Die reinen Produktfraktionen wurden vereinigt und der Eluent unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Feststoff wurde mit Wasser (3x 2 mL) und Aceton (2 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 21 mg des Rutheniumkomplexes als gelber Feststoff erhalten (45.7  $\mu\text{mol}$ , 46%).

$R_f = 0.06$  (DCM/MeOH 5:1).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 8.84\text{--}8.79$  (m, 2H, H-5, H-12), 8.32 (s, 1H, H-2), 8.23 (d,  $^3J_{\text{H-9/H-10}} = 8.1$  Hz, 1H, H-9), 8.03–7.96 (m, 1H, H-10), 7.98 (s, 1H, H-8), 7.60 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.27–7.21 (m, 1H, H-11), 5.78–5.68 (m, 2H,  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 5.26–5.18 (m, 2H,  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ).

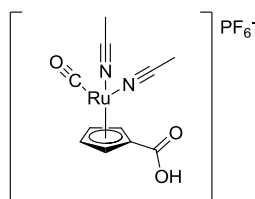
$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 202.2$  (CO), 175.5 ( $\text{C}_{\text{Carbonyl}}$ ), 165.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 162.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 156.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 147.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 144.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 138.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 138.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 122.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 119.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 118.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 110.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 95.8 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 89.1 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 86.7 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 81.5 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ).

IR(Film):  $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 3048, 1916$  (CO), 1623, 1558, 1516, 1455, 1417, 1371, 1317, 1241, 1189, 1159, 1052, 1024, 916, 845, 777, 749, 656, 617, 567, 505, 414.

HRMS (ESI) berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_3\text{Ru}_1$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  461.0188, gefunden 461.0198.

## 5. Experimenteller Teil

### Darstellung von Rutheniumkomplex **56**:



**56**

**56.** Sandwichkomplex **51** (1.00 g, 2.30 mmol) wurde in MeCN (750 mL) gelöst und 30 min mit N<sub>2</sub> gespült. Nach 15 h Belichtung mit einer Quecksilber-Mitteldrucklampe (700 W) unter kontinuierlichem N<sub>2</sub>-Strom wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in MeCN (20 mL) gelöst, mit CO gespült und unter einer CO-Atmosphäre (1 bar) 2 h heftig gerührt. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und der grünlich-braune Feststoff im Vakuum getrocknet. Es wurden 1.07 g (2.30 mmol, quant.) des Rutheniumvorläuferkomplexes erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN):  $\delta$  = 9.65 (br s, 1H, CO<sub>2</sub>H), 5.85-5.82 (m, 2H,  $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>), 5.20-5.17 (m, 2H,  $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>), 2.39 (s, 6H, 2x CH<sub>3</sub>CN).

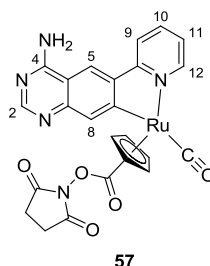
<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>CN):  $\delta$  = 197.8 (CO), 166.1 (C<sub>Carbonyl</sub>), 130.5 ( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>q</sub>), 118.1 (C<sub>CH<sub>3</sub>CN</sub>), 90.8 ( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>), 81.7 ( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>), 4.5 (C<sub>CH<sub>3</sub>CN</sub>).

IR(Film):  $\tilde{\nu}$ (cm<sup>-1</sup>) = 2003 (CO), 1674, 1481, 1411, 1342, 1299, 1172, 827, 748, 553, 468.

HRMS (ESI) berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Ru<sub>1</sub> (M-PF<sub>6</sub>)<sup>+</sup> 320.9811, gefunden 320.9817.

## 5. Experimenteller Teil

### Darstellung von Rutheniumkomplex **57**:



**57.** 6-(2-Pyridyl)chinazolin-4-amin (**43**) (44 mg, 198  $\mu\text{mol}$ ) und **56** (112 mg, 241  $\mu\text{mol}$ ) wurden in DMF (12 mL) gelöst. Die hellbraune Lösung wurde 10 min bei 95 °C im Mikrowellenreaktor erhitzt (75 W). Danach wurde die dunkelbraune Lösung auf 0 °C herabgekühlt und mit *N*-Hydroxysuccinimid (34 mg, 27.2  $\mu\text{mol}$ ) und EDCI (58 mg, 30.2  $\mu\text{mol}$ ) versetzt. Das Eisbad wurde entfernt und die Lösung wurde 18 h bei 20 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit DCM (50 mL) verdünnt, die organische Phase mit Wasser (50 mL) und ges. wässriger NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte anhand von Säulenchromatographie (30 g  $\text{SiO}_2$ , DCM/MeOH 20:1  $\rightarrow$  15:1  $\rightarrow$  10:1). Das Lösungsmittel der vereinten Produktfraktionen wurde unter vermindertem Druck entfernt und der braune Feststoff im Vakuum getrocknet. Es wurden 55 mg des NHS-Esters (98.8  $\mu\text{mol}$ , 50%) erhalten.

$R_f = 0.22$  (DCM/MeOH 10:1).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 8.91$  (d,  $^3J_{\text{H-12/H-11}} = 5.3$  Hz, 1H, H-12), 8.87 (s, 1H, H-5), 8.35 (s, 1H, H-2), 8.29 (d,  $^3J_{\text{H-9/H-10}} = 8.2$  Hz, 1H, H-9), 8.10 (ddd,  $^3J_{\text{H-10/H-9}} = 8.0$  Hz,  $^3J_{\text{H-10/H-11}} = 7.5$  Hz,  $^4J_{\text{H-10/H-12}} = 1.2$  Hz, 1H, H-10), 7.99 (s, 1H, H-8), 7.69 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.25 ddd,  $^3J_{\text{H-11/H-10}} = 8.1$  Hz,  $^3J_{\text{H-11/H-12}} = 5.8$  Hz,  $^4J_{\text{H-11/H-9}} = 1.1$  Hz, 1H, H-11), 6.10-6.01 (m, 2H,  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 5.46-5.37 (m, 2H,  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 2.88 (s, 4H, 2x  $\text{CH}_2$ ).

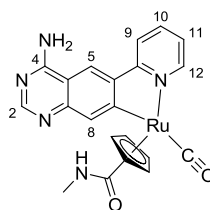
$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 200.8$  (CO), 172.8 ( $\text{C}_{\text{Carbonyl}}$ ), 170.6 ( $\text{C}_{\text{Carbonyl}}$ ), 165.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 162.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 161.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 156.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 155.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 148.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 144.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 138.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 138.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 122.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 120.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 118.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 110.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 99.3 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 92.2 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 87.3 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 79.4 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 76.3 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 25.5 ( $\text{CH}_2$ ).

IR(Film):  $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 3326, 3087, 1925$  (CO), 1732, 1595, 1557, 1455, 1069, 1023, 989, 603, 525.

HRMS (ESI) berechnet für  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_5\text{Ru}_1$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  558.0353, gefunden 558.0354.

## 5. Experimenteller Teil

### Darstellung von Rutheniumkomplex **58**:



**58**

**58.** Aktivester **57** (17 mg, 31.0  $\mu\text{mol}$ ) wurde in DMF (3 mL) gelöst und während des Herabkühlens auf 0 °C mit  $\text{N}_2$  gespült (ca. 15 min). Nach Zugabe von Methylamin (2 M in THF, 150  $\mu\text{L}$ , 0.31 mmol) wurde die Lösung 7 h gerührt, wobei sie sich auf Umgebungstemperatur (25 °C) erwärmte. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (30 g  $\text{SiO}_2$ , DCM/MeOH 20:1  $\rightarrow$  10:1). Die Produktfraktionen wurden vereinigt und das Lösungsmittel entfernt. Der erhaltene gelbe Rutheniumkomplex wurde im Vakuum getrocknet. Es wurden 6.7 mg (14.2  $\mu\text{mol}$ , 46%) erhalten.

$R_f = 0.19$  (DCM/MeOH 10:1).

$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 8.86\text{--}8.79$  (m, 2H, H-12, H-5), 8.33 (s, 1H, H-2), 8.23 (d,  $^3J_{\text{H-9/H-10}} = 7.8$  Hz, 1H, H-9), 8.04 (ddd,  $^3J_{\text{H-10/H-9}} = 8.1$  Hz,  $^3J_{\text{H-10/H-11}} = 7.5$  Hz,  $^4J_{\text{H-10/H-12}} = 1.1$  Hz, 1H, H-10), 7.98 (s, 1H, H-8), 7.94 (d,  $^3J_{\text{NH/NCH}_3} = 4.5$  Hz, 1H, CONH), 7.61 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.29–7.22 (m, 1H, H-11), 5.85–5.78 (m, 2H,  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 5.23–5.16 (m, 2H,  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 2.68 (d,  $^3J_{\text{NCH}_3/\text{NH}} = 4.5$  Hz, 3H,  $\text{NCH}_3$ ).

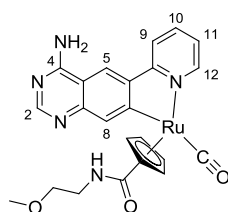
$^{13}\text{C-NMR}$  (63 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 202.6$  (CO), 176.3 ( $\text{C}_{\text{Carbonyl}}$ ), 165.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 164.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 162.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 156.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 155.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 147.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 144.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 139.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 137.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 122.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 119.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 118.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 110.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 92.7 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 90.2 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 86.5 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 85.4 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 81.1 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 25.2 ( $\text{CH}_3$ ).

IR(Film):  $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 3333, 3086, 2926, 1922$  (CO), 1625, 1595, 1549, 1461, 1409, 1356, 1307, 1244, 1148, 1089, 1026, 895, 775, 727, 567, 521.

HRMS (ESI) berechnet für  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_2\text{Ru}_1$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  474.0504, gefunden 474.0504.

## 5. Experimenteller Teil

### Darstellung von Rutheniumkomplex **60**:



**60**

**60.** 6-(2-Pyridyl)chinazolin-4-amin (**43**) (11 mg, 49.5  $\mu\text{mol}$ ) und **59** (29 mg, 55.5  $\mu\text{mol}$ ) wurden in DMF (4 mL) gelöst und die hellbraune Lösung 12 min bei 95 °C im Mikrowellenreaktor (75 W) erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (20 g  $\text{SiO}_2$ , DCM/MeOH 40:1  $\rightarrow$  20:1). Die reinen Produktfraktionen wurden vereinigt und der Eluent *in vacuo* entfernt. Nach Trocknen im Vakuum konnten 5.0 mg des Rutheniumkomplexes als gelber Feststoff erhalten werden (9.7  $\mu\text{mol}$ , 20%).

$R_f = 0.19$  (DCM/MeOH 10:1).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 8.84$  (dd,  $^3J_{\text{H-12/H-11}} = 5.8$  Hz,  $^4J_{\text{H-12/H-10}} = 0.8$  Hz, 1H, H-12), 8.81 (s, 1H, H-5), 8.33 (s, 1H, H-2), 8.23 (d,  $^3J_{\text{H-9/H-10}} = 8.0$  Hz, 1H, H-9), 8.04 (ddd,  $^3J_{\text{H-10/H-9}} = 8.2$  Hz,  $^3J_{\text{H-10/H-11}} = 7.7$  Hz,  $^4J_{\text{H-10/H-12}} = 1.4$  Hz, 1H, H-10), 8.00 (s, 1H, CONH), 7.99 (s, 1H, H-8), 7.62 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.24 (ddd,  $^3J_{\text{H-11/H-10}} = 7.2$  Hz,  $^3J_{\text{H-11/H-12}} = 5.8$  Hz,  $^4J_{\text{H-11/H-9}} = 1.1$  Hz, 1H, H-11), 5.89-5.82 (m, 2H,  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 5.24-5.14 (m, 2H,  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 3.34-3.20 (m, 4H,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.19 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

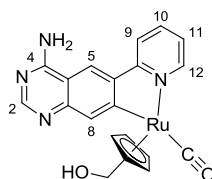
$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 202.6$  (CO), 176.3 ( $\text{C}_{\text{Carbonyl}}$ ), 165.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 164.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 162.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 152.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 155.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 147.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 144.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 139.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 137.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 122.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 119.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 118.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 110.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 92.2 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 90.2 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 86.9 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 86.0 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 80.5 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 70.5 ( $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ), 57.9 ( $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ), 38.4 ( $\text{CH}_3$ ).

IR(Film):  $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 3309, 3214, 3067, 2927, 1940$  (CO), 1597, 1548, 1494, 1463, 1357, 1309, 1193, 1151, 1117, 1030, 928, 899, 777, 747, 630, 573, 543, 508, 413.

HRMS (ESI) berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_3\text{Ru}_1$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  518.0767, gefunden 518.0768.

## 5. Experimenteller Teil

### Darstellung von Rutheniumkomplex **61**:



**61**

**61.** Rutheniumkomplex **54** (26 mg, 46.5  $\mu\text{mol}$ ) wurde in abs. THF (7 mL) gelöst. Zu der braunen Lösung wurde bei 0 °C LAH (5.2 mg, 138  $\mu\text{mol}$ ) gegeben, worauf sich Gasbläschen bildeten und sich die Lösung grün verfärbte. Die Lösung wurde 1 h gerührt, wobei sie sich auf Umgebungstemperatur erwärmte. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (2 mL) und Wasser (20 mL) beendet und mit DCM (20 mL) verdünnt. Die entstandenen Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit DCM (2x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt. (20 g  $\text{SiO}_2$ , DCM/MeOH 40:1  $\rightarrow$  20:1  $\rightarrow$  10:1) Die reinen Produktfraktionen wurden vereinigt, der Eluent *in vacuo* entfernt und der gelbe Feststoff im Vakuum getrocknet. Es wurden 3.7 mg des Rutheniumkomplexes erhalten (8.3  $\mu\text{mol}$ , 18%).

$R_f = 0.26$  (DCM/MeOH 10:1).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 8.97$  (dd, 1H,  $^3J_{\text{H-12/H-11}} = 5.8$  Hz,  $^4J_{\text{H-12/H-10}} = 0.8$  Hz, H-12), 8.22 (s, 1H, H-5), 8.36 (s, 1H, H-2), 8.21 (d,  $^3J_{\text{H-9/H-10}} = 8.0$  Hz, 1H, H-9), 8.01 (ddd,  $^3J_{\text{H-10/H-9}} = 7.9$  Hz,  $^3J_{\text{H-10/H-9}} = 7.8$  Hz,  $^4J_{\text{H-10/H-12}} = 1.4$  Hz, 1H, H-10), 7.98 (s, 1H, H-8), 7.89 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.20 (dd,  $^3J_{\text{H-11/H-10}} = 8.1$  Hz,  $^3J_{\text{H-11/H-12}} = 5.8$  Hz,  $^4J_{\text{H-11/H-9}} = 1.3$  Hz, 1H, H-11), 5.18-5.09 (m, 2H,  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 5.09-5.03 (m, 2H,  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 4.98 (t,  $^3J_{\text{OH/CH}_2} = 5.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.97 (d,  $^3J_{\text{CH}_2/\text{OH}} = 5.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ).

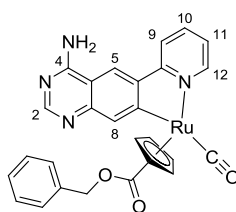
$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 204.1$  (CO), 165.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 163.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 158.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 155.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 145.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 138.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 122.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 120.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 118.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 110.5 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 107.2 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 84.0 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 83.8 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 83.6 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 57.6 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ).

IR(Film):  $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 3303, 3080, 2929, 1903$  (CO), 1669, 1594, 1554, 1459, 1411, 1351, 1306, 1246, 1016, 927, 878, 807, 774, 741, 624, 564, 520.

HRMS (ESI) berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_2\text{Ru}_1$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  447.0395, gefunden 447.0397.

## 5. Experimenteller Teil

Darstellung von Rutheniumkomplex **62**<sup>[186]</sup>:



**62**

**62.** 6-(2-Pyridyl)chinazolin-4-amin (**43**) (22 mg, 99.0  $\mu\text{mol}$ ) und **56** (56 mg, 120  $\mu\text{mol}$ ) wurden in DMF (4 mL) gelöst. Die hellbraune Lösung wurde 15 min bei 85 °C im Mikrowellenreaktor erhitzt (75 W). Danach wurde die dunkelbraune Lösung auf 0 °C herabgekühlt und mit 4-Dimethylaminopyridin (12 mg, 100  $\mu\text{mol}$ ), Benzylalkohol (42  $\mu\text{L}$ , 404  $\mu\text{mol}$ ) und EDCI (29 mg, 151  $\mu\text{mol}$ ) versetzt. Das Eisbad wurde entfernt und die Lösung wurde 25 h bei 20 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit DCM (45 mL) verdünnt, die organische Phase mit Wasser (50 mL) und ges. wässriger NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (30 g  $\text{SiO}_2$ , DCM/MeOH 40:1  $\rightarrow$  30:1  $\rightarrow$  20:1  $\rightarrow$  15:1). Die reinen Produktfraktionen wurden vereinigt und der Eluent unter vermindertem Druck entfernt. Nach Trocknen des Produkts im Vakuum wurden 10.3 mg des Rutheniumkomplexes als gelber Feststoff erhalten (18.7  $\mu\text{mol}$ , 19%).

$R_f = 0.16$  (DCM/MeOH 10:1).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 8.88$  (s, 1H, H-5), 8.64 (d,  $^3J_{\text{H-12/H-11}} = 5.7$  Hz, 1H, H-12), 8.48 (s, 1H, H-2), 8.39 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 8.22 (d,  $^3J_{\text{H-9/H-10}} = 7.8$  Hz, 1H, H-9), 8.06 (dd,  $^3J_{\text{H-10/H-11}} = 8.2$  Hz,  $^3J_{\text{H-10/H-9}} = 7.8$  Hz,  $^4J_{\text{H-10/H-12}} = 1.5$  Hz, 1H, H-10), 7.97 (s, 1H, H-8), 7.30-7.12 (m, 6H, H-11, H-phenyl), 5.93-5.80 (m, 2H,  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 5.39-5.22 (m, 2H,  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 5.10 (s, 2H, H-benzyl).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 201.7$  (CO), 170.6 ( $\text{C}_{\text{Carbonyl}}$ ), 165.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 164.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 162.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 156.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 154.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 154.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 145.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 138.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 136.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 128.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 128.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 127.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 127.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 122.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 120.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 118.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 117.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 110.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 94.6 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 90.8 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 85.8 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 82.6 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 82.5 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 65.1 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ).

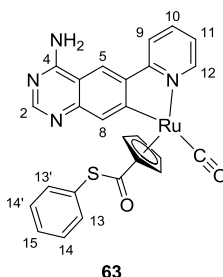
IR(Film):  $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 3328, 3176, 1931$  (CO), 1697, 1651, 1595, 1555, 1460, 1280, 1128, 755, 697.

HRMS (ESI) berechnet für  $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3\text{Ru}_1\text{Na}_1$  ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup> 573.0478, gefunden 573.0469.



## 5. Experimenteller Teil

Darstellung von Rutheniumkomplex **63**<sup>[186]</sup>:



**63.** 6-(2-Pyridyl)chinazolin-4-amin (**43**) (22 mg, 99.0  $\mu\text{mol}$ ) und **56** (56 mg, 121  $\mu\text{mol}$ ) wurden in DMF (4 mL) gelöst. Die hellbraune Lösung wurde 15 min bei 85 °C im Mikrowellenreaktor erhitzt (75 W). Danach wurde die dunkelbraune Lösung nach Kühlung auf 0 °C mit 4-Dimethylaminopyridin (12 mg, 100  $\mu\text{mol}$ ), Thiophenol (41  $\mu\text{L}$ , 39.9  $\mu\text{mol}$ ) und EDCI (29 mg, 151  $\mu\text{mol}$ ) versetzt. Das Eisbad wurde entfernt und die Lösung wurde zunächst 64 h bei 20 °C und weitere 7 h bei 50 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit DCM (45 mL) verdünnt, die organische Phase mit Wasser (50 mL) und ges. wässriger NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (30 g  $\text{SiO}_2$ , DCM/MeOH 40:1  $\rightarrow$  30:1  $\rightarrow$  20:1  $\rightarrow$  15:1). Die reinen Produktfraktionen wurden vereinigt und der Eluent unter vermindertem Druck entfernt. Nach Trocknen des Produkts im Vakuum wurden 8.0 mg des Rutheniumkomplexes als gelber Feststoff erhalten (14.5  $\mu\text{mol}$ , 15%).

$R_f = 0.17$  (DCM/MeOH 10:1).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 8.94$  (s, 1H, H-5), 8.81 (d,  $^3J_{\text{H-12/H-11}} = 5.3$  Hz, 1H, H-12), 8.50 (s, 1H, H-2), 8.47 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 8.28 (d,  $^3J_{\text{H-9/H-10}} = 8.3$  Hz, 1H, H-9), 8.11 (ddd,  $^3J_{\text{H-10/H-9}} = 8.5$  Hz,  $^3J_{\text{H-10/H-11}} = 7.6$  Hz,  $^4J_{\text{H-10/H-12}} = 1.2$  Hz, 1H, H-10), 8.00 (s, 1H, H-8), 7.45-7.32 (m, 4H, H-13; H-13', H-14, H-14'), 7.23-7.16 (m, 2H, H-11, H-15), 6.10-5.88 (m, 2H,  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 5.54-5.33 (m, 2H,  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 201.4$  (CO), 183.6 ( $\text{C}_{\text{Carbonyl}}$ ), 164.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 164.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 156.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 155.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 145.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 141.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 138.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 138.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 135.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 134.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 129.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 129.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 129.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 126.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 123.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 120.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 118.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 117.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 107.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 92.4 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 90.4 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 85.8 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 83.5 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ).

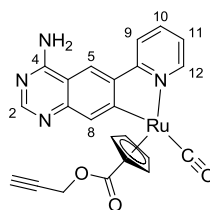
IR(Film):  $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 3327, 3180, 1935$  (CO), 1652, 1597, 1559, 1444, 1247, 1154, 748, 686, 555.

HRMS (ESI) berechnet für  $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2\text{Ru}_1\text{S}_1$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 553.0273, gefunden 553.0273.



## 5. Experimenteller Teil

Darstellung von Rutheniumkomplex **65**<sup>[186]</sup>:



**65**

**65.** 6-(2-Pyridyl)chinazolin-4-amin (**43**) (22 mg, 99.0  $\mu\text{mol}$ ) und **56** (56 mg, 120  $\mu\text{mol}$ ) wurden in *N,N*-Dimethylformamid (4 mL) gelöst. Die hellbraune Lösung wurde 15 min bei 85 °C im Mikrowellenreaktor erhitzt (75 W). Danach wurde die dunkelbraune Lösung nach Kühlung auf 0 °C mit 4-Dimethylaminopyridin (12 mg, 100  $\mu\text{mol}$ ), Propargylalkohol (23  $\mu\text{L}$ , 423  $\mu\text{mol}$ ) und EDCI (29 mg, 151  $\mu\text{mol}$ ) versetzt. Das Eisbad wurde entfernt und die Lösung 66 h bei 20 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit DCM (45 mL) verdünnt, die organische Phase mit Wasser (50 mL) und ges. wässriger NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (30 g  $\text{SiO}_2$ , DCM/MeOH 40:1  $\rightarrow$  30:1  $\rightarrow$  20:1  $\rightarrow$  15:1  $\rightarrow$  10:1). Die reinen Produktfraktionen wurden vereinigt und der Eluent unter vermindertem Druck entfernt. Nach Trocknen des Produkts im Vakuum wurden 10 mg des Rutheniumkomplexes als gelber Feststoff erhalten (20.1  $\mu\text{mol}$ , 20%).

$R_f = 0.08$  (DCM/MeOH 10:1).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 8.95$  (s, 1H, H-5), 8.76 (dd,  $^3J_{\text{H-12/H-11}} = 5.7$  Hz,  $^4J_{\text{H-12/H-10}} = 0.8$  Hz, 1H, H-12), 8.51 (s, 1H, H-2), 8.54 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 8.28 (d,  $^3J_{\text{H-9/H-10}} = 8.1$  Hz, 1H, H-9), 8.10 (ddd,  $^3J_{\text{H-10/H-9}} = 8.6$  Hz,  $^3J_{\text{H-10/H-11}} = 8.0$  Hz,  $^4J_{\text{H-10/H-12}} = 1.5$  Hz, 1H, H-10), 7.98 (s, 1H, H-8), 7.30 (ddd,  $^3J_{\text{H-11/H-10}} = 7.6$  Hz,  $^3J_{\text{H-11/H-12}} = 5.9$  Hz,  $^4J_{\text{H-11/H-9}} = 1.2$  Hz, 1H, H-11), 5.91-5.85 (m, 2H,  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 5.35-5.29 (m, 2H,  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 4.85 (dd,  $^2J_{\text{CHa/CHb}} = 15.8$  Hz,  $^4J_{\text{CH}_2/\text{CH}} = 2.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CCH}$ ), 4.77 (dd,  $^2J_{\text{CHa/CHb}} = 15.8$  Hz,  $^4J_{\text{CH}_2/\text{CH}} = 2.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CCH}$ ), 3.56 (dd,  $^4J_{\text{CH/CHa}} = 2.4$  Hz,  $^4J_{\text{CH/CHb}} = 2.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CCH}$ ).

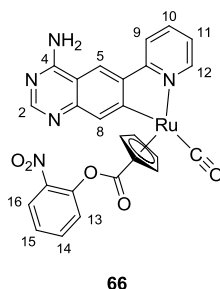
$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 201.3$  (CO), 164.6 ( $\text{C}_{\text{Carbonyl}}$ ), 163.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 159.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 156.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 153.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 145.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 138.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 136.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 134.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 122.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 120.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 119.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 118.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 109.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 95.9 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 89.1 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 88.3 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 81.8 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 81.4 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 78.4 (CCH), 77.5 ( $\text{CH}_2$ ).

IR(Film):  $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 3288, 3177, 1930$  (CO), 1705, 1648, 1595, 1556, 1461, 1278, 1122, 838.

HRMS (ESI) berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{Ru}_1$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 499.0345, gefunden 499.0346.

## 5. Experimenteller Teil

Darstellung von Rutheniumkomplex **66**<sup>[186]</sup>:



**66.** 6-(2-Pyridyl)chinazolin-4-amin (**43**) (22 mg, 99.0  $\mu\text{mol}$ ) und **56** (56 mg, 121  $\mu\text{mol}$ ) wurden in DMF (4 mL) gelöst. Die hellbraune Lösung wurde 15 min bei 85 °C im Mikrowellenreaktor erhitzt (75 W). Danach wurde die dunkelbraune Lösung auf 0 °C herabgekühlt und mit Triethylamin (10 mg, 98.8  $\mu\text{mol}$ ) 4-Dimethylaminopyridin (5 mg, 40.9  $\mu\text{mol}$ ), 2-Nitrophenol (56 mg, 40.2  $\mu\text{mol}$ ) und EDCI (29 mg, 121  $\mu\text{mol}$ ) versetzt. Das Eisbad wurde entfernt und die Lösung wurde 18 h bei 20 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit DCM (50 mL) verdünnt, die organische Phase mit Wasser (50 mL) und ges. wässriger NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (30 g  $\text{SiO}_2$ DCM/MeOH 40:1  $\rightarrow$  30:1  $\rightarrow$  20:1  $\rightarrow$  15:1). Die reinen Produktfraktionen wurden vereinigt und der Eluent unter vermindertem Druck entfernt. Nach Trocknen des Produkts im Vakuum wurden 14 mg des Rutheniumkomplexes als gelber Feststoff erhalten (24.1  $\mu\text{M}$ , 24%).

$R_f = 0.18$  (DCM/MeOH 10:1).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 8.90$  (s, 1H, H-5), 8.73 (d,  $^3J_{\text{H-12/H-11}} = 5.4$  Hz, 1H, H-12), 8.39 (s, 1H, H-2), 8.28 (d,  $^3J_{\text{H-9/H-10}} = 8.1$  Hz, 1H, H-9), 8.13 (ddd,  $^3J_{\text{H-10/H-11}} = 8.2$  Hz,  $^3J_{\text{H-10/H-9}} = 8.1$  Hz,  $^4J_{\text{H-10/H-12}} = 1.2$  Hz, 1H, H-10), 8.08 (d,  $^3J_{\text{H-16/H-15}} = 7.5$  Hz, 1H, H-16), 8.01 (s, 1H, H-8), 7.98 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.76 (ddd,  $^3J_{\text{H-15/H-16}} = 8.0$  Hz,  $^3J_{\text{H-15/H-14}} = 7.9$  Hz,  $^4J_{\text{H-15/H-13}} = 1.3$  Hz, 1H, H-15), 7.54 (ddd,  $^3J_{\text{H-14/H-13}} = 8.0$  Hz,  $^3J_{\text{H-14/H-15}} = 7.9$  Hz,  $^4J_{\text{H-14/H-16}} = 1.2$  Hz, 1H, H-14), 7.34-7.26 (m, 1H, H-11), 7.15 (d,  $^3J_{\text{H-13/H-14}} = 8.0$  Hz, 1H, H-13), 6.11-5.98 (m, 2H,  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 5.51-5.33 (m, 2H,  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ).

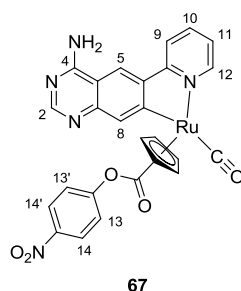
$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 201.3$  (CO), 185.6 ( $\text{C}_{\text{Carbonyl}}$ ), 165.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 163.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 162.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 155.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 155.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 144.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 142.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 142.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 138.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 137.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 135.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 127.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 125.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 124.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 120.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 118.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 110.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 103.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 97.0 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 89.9 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 88.0 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 82.2 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 80.2 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ).

IR(Film):  $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 3326, 3176, 1934$  (CO), 1720, 1648, 1595, 1555, 1525, 1455, 1351, 1208, 1086, 780.

HRMS (ESI) berechnet für  $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_5\text{Ru}_1$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 582.0353, gefunden 582.0347.

## 5. Experimenteller Teil

Darstellung von Rutheniumkomplex **67**<sup>[186]</sup>:



**67.** 6-(2-Pyridyl)chinazolin-4-amin (**43**) (22 mg, 99.0  $\mu\text{mol}$ ) und **56** (56 mg, 121  $\mu\text{mol}$ ) wurden in DMF (4 mL) gelöst. Die hellbraune Lösung wurde 15 min bei 85 °C im Mikrowellenreaktor erhitzt (75 W). Danach wurde die dunkelbraune Lösung auf 0 °C herabgekühlt und mit Triethylamin (14  $\mu\text{L}$ , 98.8  $\mu\text{mol}$ ) 4-Dimethylaminopyridin (5 mg, 40.9  $\mu\text{mol}$ ), 4-Nitrophenol (56 mg, 40.2  $\mu\text{mol}$ ) und EDCI (29 mg, 151  $\mu\text{mol}$ ) versetzt. Das Eisbad wurde entfernt und die Lösung wurde 66 h bei 20 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit DCM (45 mL) verdünnt, die organische Phase mit Wasser (50 mL) und ges. wässriger NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (30 g  $\text{SiO}_2$ , DCM/MeOH 40:1  $\rightarrow$  30:1  $\rightarrow$  20:1  $\rightarrow$  15:1). Die reinen Produktfraktionen wurden vereinigt und der Eluent unter vermindertem Druck entfernt. Nach Trocknen des Produkts im Vakuum wurden 22 mg des Rutheniumkomplexes als gelber Feststoff erhalten (37.9  $\mu\text{mol}$ , 38%).

$R_f = 0.22$  (DCM/MeOH 10:1).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 8.89$  (s, 1H, H-5), 8.83 (d,  $^3J_{\text{H-12/H-11}} = 5.5$  Hz, 1H, H-12), 8.40 (s, 1H, H-2), 8.26 (d,  $^3J_{\text{H-9/H-10}} = 8.1$  Hz, 1H, H-9), 8.20 (d,  $^3J_{\text{H-14/H-13}} = 9.0$  Hz, 2H, H-14, H-14'), 8.15-7.96 (m, 3H, H-10,  $\text{NH}_2$ ), 8.01 (s, 1H, H-8), 7.31 (dd,  $^3J_{\text{H-11/H-10}} = 6.5$  Hz,  $^3J_{\text{H-11/H-12}} = 5.4$  Hz, 1H, H-11), 7.11 (d,  $^3J_{\text{H-13/H-14}} = 9.0$  Hz, 2H, H-13, H-13'), 6.15-5.99 (m, 2H,  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 5.60-5.36 (m, 2H,  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ).

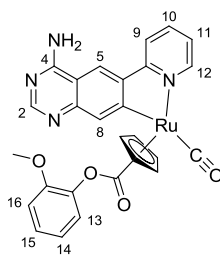
$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 201.7$  (CO), 176.2 ( $\text{C}_{\text{Carbonyl}}$ ), 164.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 163.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 162.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 156.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 155.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 145.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 144.73 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 144.69 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 138.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 137.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 134.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 126.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 125.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 122.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 120.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 118.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 110.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 103.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 93.7 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 93.0 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 85.9 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 84.4 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 80.3 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ).

IR(Film):  $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 3326, 3177, 1931$  (CO), 1721, 1650, 1593, 1555, 1518, 1456, 1340, 1202, 1088, 839.

HRMS (ESI) berechnet für  $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_5\text{Ru}_1$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 582.0353, gefunden 582.0350.

## 5. Experimenteller Teil

### Darstellung von Rutheniumkomplex **68**:



**68**

**68.** 6-(2-Pyridyl)chinazolin-4-amin (**43**) (22 mg, 99.0  $\mu\text{mol}$ ) und **56** (56 mg, 121  $\mu\text{mol}$ ) wurden in DMF (6 mL) gelöst. Die hellbraune Lösung wurde 15 min bei 85 °C im Mikrowellenreaktor erhitzt (75 W). Danach wurde die dunkelbraune Lösung auf 0 °C herabgekühlt und mit Triethylamin (10 mg, 98.8  $\mu\text{mol}$ ) 4-Dimethylaminopyridin (12 mg, 98.2  $\mu\text{mol}$ ), 2-Methoxyphenol (44 mg, 35.4  $\mu\text{mol}$ ) und EDCI (29 mg, 151  $\mu\text{mol}$ ) versetzt. Das Eisbad wurde entfernt und die Lösung 17 h bei 20 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit DCM (50 mL) verdünnt, die organische Phase mit Wasser (50 mL) und ges. wässriger NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (30 g  $\text{SiO}_2$ , DCM/MeOH 40:1  $\rightarrow$  20:1  $\rightarrow$  15:1). Die reinen Produktfraktionen wurden vereinigt und der Eluent unter vermindertem Druck entfernt. Nach Trocknen des Produktes im Vakuum wurden 8.9 mg des Rutheniumkomplexes als gelber Feststoff erhalten (16.0  $\mu\text{mol}$ , 16%).

$R_f = 0.19$  (DCM/MeOH 10:1).

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  = 8.92 (s, 1H, H-5), 8.90 (dd,  $^3J_{\text{H-12/H-11}} = 5.7$  Hz,  $^4J_{\text{H-12/H-10}} = 0.8$  Hz, 1H, H-12), 8.44 (s, 1H, H-2), 8.30 (d,  $^3J_{\text{H-9/H-10}} = 8.1$  Hz, 1H, H-9), 8.15 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 8.12 (ddd,  $^3J_{\text{H-10/H-9}} = 7.9$  Hz,  $^3J_{\text{H-10/H-11}} = 7.6$  Hz,  $^4J_{\text{H-10/H-12}} = 1.5$  Hz, 1H, H-10), 8.05 (s, 1H, H-8), 7.33 (ddd,  $^3J_{\text{H-11/H-10}} = 7.7$  Hz,  $^3J_{\text{H-11/H-12}} = 5.7$  Hz,  $^4J_{\text{H-11/H-9}} = 1.3$  Hz, 1H, H-11), 7.25 (ddd,  $^3J_{\text{H-14/H-13}} = 8.2$  Hz,  $^3J_{\text{H-14/H-15}} = 7.6$  Hz,  $^4J_{\text{H-14/H-16}} = 1.7$  Hz, 1H, H-14), 7.14 (dd,  $^3J_{\text{H-13/H-14}} = 8.3$  Hz,  $^4J_{\text{H-13/H-15}} = 1.3$  Hz, 1H, H-13), 6.93 (ddd,  $^3J_{\text{H-15/H-16}} = 7.7$  Hz,  $^3J_{\text{H-15/H-14}} = 7.6$  Hz,  $^4J_{\text{H-15/H-13}} = 1.3$  Hz, 1H, H-15), 6.86 (dd,  $^3J_{\text{H-16/H-15}} = 7.9$  Hz,  $^4J_{\text{H-16/H-14}} = 1.7$  Hz, 1H, H-16), 6.03-5.98 (m, 2H,  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 5.41-5.34 (m, 2H,  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 3.72 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

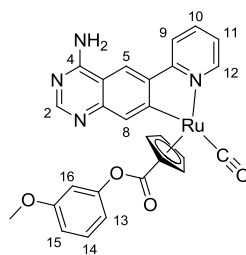
$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  = 201.5 (CO), 164.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 163.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 162.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 155.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 154.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 151.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 144.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 139.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 138.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 126.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 122.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 122.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 120.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 120.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 118.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 112.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 110.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 96.7 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 89.8 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 87.8 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 81.7 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 81.0 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 55.6 ( $\text{OCH}_3$ ).

IR(Film):  $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$  = 3077, 1937 (CO), 1716, 1595, 1554, 1497, 1458, 1308, 1283, 1105, 882, 747, 559, 460.

HRMS (ESI) berechnet für  $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4\text{Ru}_1$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  567.0608, gefunden 567.0607.

## 5. Experimenteller Teil

### Darstellung von Rutheniumkomplex **69**:



**69**

**69.** 6-(2-Pyridyl)chinazolin-4-amin (**43**) (22 mg, 99.0  $\mu\text{mol}$ ) und **56** (56 mg, 121  $\mu\text{mol}$ ) wurden in DMF (6 mL) gelöst. Die hellbraune Lösung wurde 15 min bei 85 °C im Mikrowellenreaktor erhitzt (75 W). Danach wurde die dunkelbraune Lösung auf 0 °C herabgekühlt und mit 4-Dimethylaminopyridin (61 mg, 499  $\mu\text{mol}$ ), 3-Methoxyphenol (124 mg, 1.00 mmol) und EDCI (29 mg, 151  $\mu\text{mol}$ ) versetzt. Das Eisbad wurde entfernt und die Lösung 14 h bei 20 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit DCM (50 mL) verdünnt, die organische Phase mit ges. wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (50 mL), ges. wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (50 mL), Wasser (50 mL) und ges. wässriger  $\text{NaCl}$ -Lösung (50 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt ( $\text{SiO}_2$ , DCM/MeOH 50:1  $\rightarrow$  40:1  $\rightarrow$  20:1  $\rightarrow$  10:1). Die reinen Produktfraktionen wurden vereinigt und der Eluent unter vermindertem Druck entfernt. Nach Trocknen des Produkts im Vakuum wurden 15 mg des Rutheniumkomplexes als gelber Feststoff erhalten (26.5  $\mu\text{mol}$ , 27%).

$R_f = 0.19$  (DCM/MeOH 10:1).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 8.92\text{--}8.85$  (m, 1H, H-12), 8.90 (s, 1H, H-5), 8.37 (s, 1H, H-2), 8.29 (d,  $^3J_{\text{H-9/H-10}} = 8.1$  Hz, 1H, H-9), 8.14–8.06 (m, 1H, H-10), 8.04 (s, 1H, H-8), 7.83 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.30 (ddd,  $^3J_{\text{H-11/H-10}} = 8.3$  Hz,  $^3J_{\text{H-11/H-12}} = 6.0$  Hz,  $^4J_{\text{H-11/H-9}} = 1.1$  Hz, 1H, H-11), 7.22 (dd,  $^3J_{\text{H-14/H-15}} = 8.2$  Hz,  $^3J_{\text{H-14/H-13}} = 8.2$  Hz, 1H, H-14), 6.78 (dd,  $^3J_{\text{H-15/H-14}} = 8.3$  Hz,  $^4J_{\text{H-15/H-16}} = 1.9$  Hz, 1H, H-15), 6.41 (dd,  $^3J_{\text{H-13/H-14}} = 8.0$  Hz,  $^4J_{\text{H-13/H-16}} = 1.4$  Hz, 1H, H-13), 6.24 (dd,  $^4J_{\text{H-16/H-15}} = 2.2$  Hz,  $^4J_{\text{H-16/H-13}} = 2.2$  Hz, 1H, H-16), 6.11–5.93 (m, 2H,  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 5.60–5.32 (m, 2H,  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 3.66 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

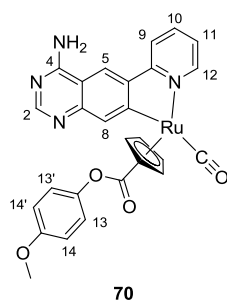
$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 202.0$  (CO), 175.3 ( $\text{C}_{\text{Carbonyl}}$ ), 165.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 163.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 162.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 159.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 156.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 155.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 151.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 144.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 138.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 129.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 122.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 119.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 118.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 113.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 111.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 110.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 107.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 93.7 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 92.7 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 84.6 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 84.4 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 81.2 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 55.2 ( $\text{OCH}_3$ ).

IR(Film):  $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 3331, 3107, 2931, 1940$  (CO), 1718, 1597, 1555, 1487, 1459, 1414, 1359, 1310, 1283, 1259, 1189, 1139, 1101, 1040, 778, 755, 566.

HRMS (ESI) berechnet für  $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4\text{Ru}_1$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  567.0608, gefunden 567.0608.

## 5. Experimenteller Teil

Darstellung von Rutheniumkomplex **70**<sup>[186]</sup>:



**70.** 6-(2-Pyridyl)chinazolin-4-amin (**43**) (22 mg, 99.0  $\mu\text{mol}$ ) und **56** (56 mg, 121  $\mu\text{mol}$ ) wurden in DMF (4 mL) gelöst. Die hellbraune Lösung wurde 15 min im Mikrowellenreaktor auf 85 °C erhitzt (75 W). Die dunkelbraune Lösung wurde nach Kühlung auf 0 °C mit 4-Dimethylaminopyridin (24 mg, 200  $\mu\text{mol}$ ), 4-Methoxyphenol (124 mg, 1.00 mmol) und EDCI (29 mg, 151  $\mu\text{mol}$ ) versetzt. Das Eisbad wurde entfernt und die Lösung wurde 24 h bei 20 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit DCM (45 mL) verdünnt, die organische Phase mit ges. wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (50 mL) und ges. wässriger NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (30 g  $\text{SiO}_2$ , DCM/MeOH 40:1  $\rightarrow$  30:1  $\rightarrow$  20:1  $\rightarrow$  15:1  $\rightarrow$  10:1). Die reinen Produktfraktionen wurden vereinigt und das Laufmittelgemisch unter vermindertem Druck entfernt. Nach Trocknen des Produkts im Vakuum wurden 22 mg des Rutheniumkomplexes als gelber Feststoff erhalten (38.9  $\mu\text{mol}$ , 39%).

$R_f = 0.26$  (DCM/MeOH 8:1).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 8.94\text{--}8.78$  (m, 2H, H-5, H-12), 8.37 (s, 1H, H-2), 8.26 (d,  $^3J_{\text{H-9/H-10}} = 7.8$  Hz, 1H, H-9), 8.15–8.05 (m, 1H, H-10), 8.03 (s, 1H, H-8), 7.82 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.35–7.23 (m, 1H, H-11), 6.87 (d,  $^3J_{\text{H-13/H-14}} = 8.1$  Hz, 2H, H-13, H-13'), 6.75 (d,  $^3J_{\text{H-14/H-13}} = 8.1$  Hz, 2H, H-14, H-14'), 6.08–5.92 (m, 2H,  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 5.57–5.29 (m, 2H,  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 3.74 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 202.0$  (CO), 175.3 ( $\text{C}_{\text{Carbonyl}}$ ), 165.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 164.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 162.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 156.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 155.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 147.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 144.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 143.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 138.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 136.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 122.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 122.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 120.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 118.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 114.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 110.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 93.7 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 92.4 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 85.3 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 84.1 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 81.3 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ).

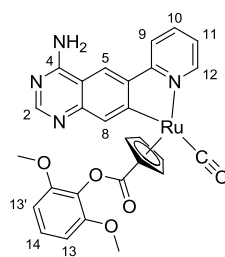
IR(Film):  $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 3327, 3175, 2837, 1928$  (CO), 1714, 1649, 1595, 1552, 1456, 1281, 1188, 1099, 842.

HRMS (ESI) berechnet für  $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4\text{Ru}_1$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 567.0608, gefunden 567.0607.



## 5. Experimenteller Teil

### Darstellung von Rutheniumkomplex **71**:



71

**71.** 6-(2-Pyridyl)chinazolin-4-amin (**43**) (22 mg, 99.0  $\mu\text{mol}$ ) und **56** (56 mg, 121  $\mu\text{mol}$ ) wurden in DMF (6 mL) gelöst. Die hellbraune Lösung wurde 15 min bei 85 °C im Mikrowellenreaktor erhitzt (75 W). Danach wurde die dunkelbraune Lösung auf 0 °C herabgekühlt und mit 4-Dimethylaminopyridin (61 mg, 499  $\mu\text{mol}$ ), 2,6-Dimethoxyphenol (154 mg, 1.00 mmol) und EDCI (29 mg, 151  $\mu\text{mol}$ ) versetzt. Das Eisbad wurde entfernt und die Lösung wurde 19 h bei 20 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit DCM (50 mL) verdünnt, die organische Phase mit Wasser (50 mL) und ges. wässriger NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (30 g  $\text{SiO}_2$ , DCM/MeOH 40:1  $\rightarrow$  20:1  $\rightarrow$  10:1). Die reinen Produktfraktionen wurden vereinigt und der Eluent unter vermindertem Druck entfernt. Nach Trocknen des Produkts im Vakuum wurden 17 mg des Rutheniumkomplexes als gelber Feststoff erhalten (29.0  $\mu\text{mol}$ , 29%).

$R_f = 0.20$  (DCM/MeOH 10:1).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 8.92$  (d,  $^3J_{\text{H-12/H-11}} = 5.7$  Hz, 1H, H-12), 8.89 (s, 1H, H-5), 8.38 (s, 1H, H-2), 8.30 (d,  $^3J_{\text{H-9/H-10}} = 8.0$  Hz, 1H, H-9), 8.10 (ddd,  $^3J_{\text{H-10/H-9}} = 8.3$  Hz,  $^3J_{\text{H-10/H-11}} = 7.4$  Hz,  $^4J_{\text{H-10/H-12}} = 1.4$  Hz, 1H, H-10), 8.03 (s, 1H, H-8), 7.83 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.30 (ddd,  $^3J_{\text{H-11/H-10}} = 8.3$  Hz,  $^3J_{\text{H-11/H-12}} = 5.9$  Hz,  $^4J_{\text{H-11/H-9}} = 1.2$  Hz, 1H, H-11), 7.22 (t,  $^3J_{\text{H-14/H-13}} = 8.4$  Hz, 1H, H-14), 6.79 (d,  $^3J_{\text{H-13/H-14}} = 8.5$  Hz, 2H, H-13, H-13'), 6.06-5.90 (m, 2H,  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 5.34-5.29 (m, 2H,  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 3.75 (s, 6H, 2x  $\text{OCH}_3$ ).

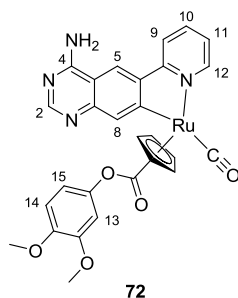
$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 201.4$  (CO), 175.3 ( $\text{C}_{\text{Carbonyl}}$ ), 165.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 163.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 162.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 155.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 152.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 147.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 144.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 138.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 138.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 127.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 126.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 122.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 120.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 118.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 110.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 105.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 99.3 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 90.0 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 87.2 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 81.3 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 79.6 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 55.9 ( $\text{OCH}_3$ ).

IR(Film):  $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 3109, 1943$  (CO), 1720, 1597, 1555, 1480, 1461, 1359, 1110, 567, 509.

HRMS (ESI) berechnet für  $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_5\text{Ru}_1$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  597.0714, gefunden 597.0715.

## 5. Experimenteller Teil

Darstellung von Rutheniumkomplex **72**<sup>[186]</sup>:



**72.** 6-(2-Pyridyl)chinazolin-4-amin (**43**) (22 mg, 99  $\mu\text{mol}$ ) und **56** (56 mg, 121  $\mu\text{mol}$ ) wurden in DMF (4 mL) gelöst. Die hellbraune Lösung wurde 15 min im Mikrowellenreaktor auf 85 °C erhitzt (75 W). Die dunkelbraune Lösung wurde nach Kühlung auf 0 °C mit 4-Dimethylaminopyridin (24 mg, 200  $\mu\text{mol}$ ), 3,4-Dimethoxyphenol (124 mg, 1.00 mmol) und EDCI (29 mg, 151  $\mu\text{mol}$ ) versetzt. Das Eisbad wurde entfernt und die Lösung wurde 24 h bei 20 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit DCM (45 mL) verdünnt, die organische Phase mit ges. wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (50 mL) und ges. wässriger NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (30 g  $\text{SiO}_2$ , DCM/MeOH 40:1  $\rightarrow$  30:1  $\rightarrow$  20:1  $\rightarrow$  15:1  $\rightarrow$  10:1). Die reinen Produktfraktionen wurden vereinigt und das Laufmittelgemisch unter vermindertem Druck entfernt. Nach Trocknen des Produkts im Vakuum wurden 23 mg des Rutheniumkomplexes als gelber Feststoff erhalten (38.6  $\mu\text{mol}$ , 39%).

$R_f = 0.27$  (DCM/MeOH 8:1).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 8.88\text{--}8.82$  (m, 2H, H-5, H-12), 8.34 (s, 1H, H-2), 8.26 (d,  $^3J_{\text{H-9/H-10}} = 7.2$  Hz, 1H, H-9), 8.13–7.98 (m, 1H, H-10), 8.03 (s, 1H, H-8), 7.77 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.32–7.21 (m, 1H, H-11), 6.84 (d,  $^3J_{\text{H-15/H-14}} = 8.5$  Hz, 1H, H-15), 6.37 (d,  $^3J_{\text{H-14/H-15}} = 8.5$  Hz, 1H, H-14), 6.20 (s, 1H, H-13), 6.12–5.86 (m, 2H,  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 5.62–5.27 (m, 2H,  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 3.70 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.58 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

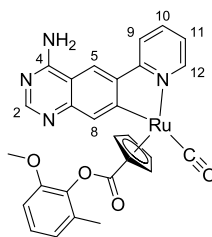
$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 202.3$  (CO), 175.4 ( $\text{C}_{\text{Carbonyl}}$ ), 165.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 164.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 162.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 156.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 155.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 151.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 147.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 146.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 144.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 143.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 138.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 138.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 122.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 119.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 118.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 112.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 111.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 110.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 105.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 94.0 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 92.2 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 84.9 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 84.0 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 81.3 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 55.8 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.5 ( $\text{OCH}_3$ ).

IR(Film):  $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 3330, 3179, 2836, 1929$  (CO), 1716, 1649, 1596, 1552, 1455, 1264, 1098, 843, 821.

HRMS (ESI) berechnet für  $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_5\text{Ru}_1$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 597.0714, gefunden 597.0708.

## 5. Experimenteller Teil

### Darstellung von Rutheniumkomplex **73**:



73

**73.** 6-(2-Pyridyl)chinazolin-4-amin (**43**) (22 mg, 99.0  $\mu\text{mol}$ ) und **56** (56 mg, 121  $\mu\text{mol}$ ) wurden in DMF (6 mL) gelöst. Die hellbraune Lösung wurde 15 min bei 85 °C im Mikrowellenreaktor erhitzt (75 W). Danach wurde die dunkelbraune Lösung auf 0 °C herabgekühlt und mit 4-Dimethylaminopyridin (61 mg, 499  $\mu\text{mol}$ ), 2-Methoxy-6-methylphenol (138 mg, 1.00 mmol) und EDCI (29 mg, 151  $\mu\text{mol}$ ) versetzt. Das Eisbad wurde entfernt und die Lösung wurde 14 h bei 20 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit DCM (50 mL) verdünnt, die organische Phase mit ges. wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (50 mL), ges. wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (50 mL), Wasser (50 mL) und ges. wässriger  $\text{NaCl}$ -Lösung (50 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt ( $\text{SiO}_2$ , DCM/MeOH 50:1  $\rightarrow$  40:1  $\rightarrow$  20:1  $\rightarrow$  10:1). Die reinen Produktfraktionen wurden vereinigt und der Eluent unter vermindertem Druck entfernt. Nach Trocknen des Produkts im Vakuum wurden 8.3 mg des Rutheniumkomplexes als gelber Feststoff erhalten (14.3  $\mu\text{mol}$ , 14%).

$R_f = 0.55$  (DCM/MeOH 5:1).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 8.85$  (s, 1H, H-5), 8.83 (d,  $^3J_{\text{H-12/H-11}} = 5.8$  Hz, 1H, H-12), 8.34 (s, 1H, H-2), 8.26 (d,  $^3J_{\text{H-9/H-10}} = 8.3$  Hz, 1H, H-9), 8.06 (ddd,  $^3J_{\text{H-10/H-9}} = 8.3$  Hz,  $^3J_{\text{H-10/H-11}} = 7.5$  Hz,  $^4J_{\text{H-10/H-12}} = 1.5$  Hz, 1H, H-10), 8.01 (s, 1H, H-8), 7.76 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.28 (ddd,  $^3J_{\text{H-11/H-10}} = 8.4$  Hz,  $^3J_{\text{H-11/H-12}} = 5.8$  Hz,  $^4J_{\text{H-11/H-9}} = 1.3$  Hz, 1H, H-11), 7.11 (t,  $^3J_{\text{H-14/H-13/H-15}} = 7.9$  Hz, 1H, H-14), 6.94 (d,  $^3J_{\text{H-15/H-14}} = 7.6$  Hz, 1H, H-15), 6.80 (d,  $^3J_{\text{H-13/H-14}} = 7.4$  Hz, 1H, H-13), 6.04-6.00 (m, 2H,  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 5.43-5.27 (m, 2H,  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 3.70 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 1.87 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

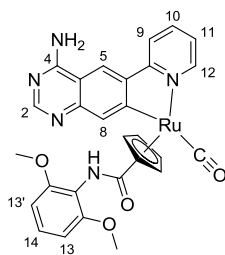
$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 202.3$  (CO), 175.5 ( $\text{C}_{\text{Carbonyl}}$ ), 165.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 164.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 162.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 156.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 156.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 151.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 147.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 144.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 139.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 138.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 138.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 131.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 126.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 122.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 122.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 120.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 119.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 111.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 110.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 97.9 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 90.4 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 87.7 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 82.0 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 81.5 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 56.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 15.7 ( $\text{CH}_3$ ).

IR(Film):  $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 3110, 2924, 2851, 2683, 1941$  (CO), 1722, 1593, 1556, 1457, 1414, 1359, 1310, 1281, 1171, 1104, 1055, 1018, 839, 774, 560, 506.

HRMS (ESI) berechnet für  $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_4\text{Ru}_1$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  581.0765, gefunden 581.0755.

## 5. Experimenteller Teil

### Darstellung von Rutheniumkomplex **74**:



**74**

**74.** 6-(2-Pyridyl)chinazolin-4-amin (**43**) (22 mg, 99.0  $\mu\text{mol}$ ) und **56** (56 mg, 121  $\mu\text{mol}$ ) wurden in DMF (6 mL) gelöst. Die hellbraune Lösung wurde 15 min bei 85 °C im Mikrowellenreaktor erhitzt (75 W). Danach wurde die dunkelbraune Lösung auf 0 °C herabgekühlt und mit 2,6-Dimethoxyanilin (75 mg, 490  $\mu\text{mol}$ ) und EDCI (29 mg, 151  $\mu\text{mol}$ ) versetzt. Das Eisbad wurde entfernt und die Lösung 14 h bei 20 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit DCM (50 mL) verdünnt, die organische Phase mit ges. wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (50 mL), Wasser (50 mL) und ges. wässriger  $\text{NaCl}$ -Lösung (50 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (20 g  $\text{SiO}_2$ , DCM/MeOH 40:1  $\rightarrow$  30:1  $\rightarrow$  20:1  $\rightarrow$  10:1). Die reinen Produktfraktionen wurden vereinigt und der Eluent unter vermindertem Druck entfernt. Nach Trocknen des Produkts im Vakuum wurden 10.0 mg des Rutheniumkomplexes als gelber Feststoff erhalten (16.8  $\mu\text{mol}$ , 17%).

$R_f = 0.34$  (DCM/MeOH 5:1).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 9.01$  (d,  $^3J_{\text{H-12/H-11}} = 5.5$  Hz, 1H, H-12), 8.90 (s, 1H, H-5), 8.86 (s, 1H, CONH), 8.37 (s, 1H, H-2), 8.26 (d,  $^3J_{\text{H-9/H-10}} = 8.3$  Hz, 1H, H-9), 8.05 (ddd,  $^3J_{\text{H-10/H-9}} = 8.2$  Hz,  $^3J_{\text{H-10/H-11}} = 7.4$  Hz,  $^4J_{\text{H-10/H-12}} = 1.4$  Hz, 1H, H-10), 8.05 (s, 1H, H-8), 7.85 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.25 (t,  $^3J_{\text{H-14/H-13}} = 8.4$  Hz, 1H, H-14), 7.23 (ddd,  $^3J_{\text{H-11/H-10}} = 7.1$  Hz,  $^3J_{\text{H-11/H-12}} = 5.6$  Hz,  $^4J_{\text{H-11/H-9}} = 1.4$  Hz, 1H, H-11), 6.72 (d,  $^3J = 8.5$  Hz, 2H, H-13, H-13'), 6.06-5.97 (m, 2H,  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 5.19-5.10 (m, 2H,  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 3.73 (s, 6H, 2x  $\text{OCH}_3$ ).

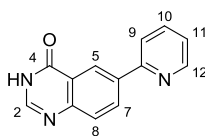
$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 202.8$  (CO), 178.2 ( $\text{C}_{\text{Carbonyl}}$ ), 165.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 163.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 163.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 156.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 156.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 155.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 146.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 145.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 138.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 138.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 128.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 122.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 120.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 118.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 115.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 110.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 105.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 97.2 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 89.7 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 89.4 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 85.7 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 77.9 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 56.2 ( $\text{OCH}_3$ ).

IR(Film):  $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 3173, 1923$  (CO), 1632, 1592, 1519, 1469, 1357, 1305, 1252, 1107, 999, 929, 887, 808, 756, 711, 617, 563, 506, 414.

HRMS (ESI) berechnet für  $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_4\text{Ru}_1$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  596.0874, gefunden 596.0869.

## 5. Experimenteller Teil

Darstellung von 6-(2-Pyridyl)chinazolin-4(3H)-on (**80**)<sup>[180]</sup>:



**80**

**80.** 6-Iod-chinazolin-4(3H)-on (**79**) (0.10 g, 0.37 mmol) und 2-(Tri(*n*-butyl)stannyl)pyridin<sup>[151]</sup> (0.14 mL, 0.44 mmol) wurden in DMF (3 mL) gelöst. Die Lösung wurde vor Zugabe von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0)<sup>[149]</sup> (43 mg, 37.0  $\mu$ mol) 1 h mit N<sub>2</sub> gespült, danach bei 140 °C gerührt. Nach 20 h wurde das Lösungsmittel der schwarzen Suspension unter vermindertem Druck entfernt. Der Feststoff wurde per Säulenchromatographie gereinigt (12 g SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 70:1  $\rightarrow$  7:1). Der Eluent wurde *in vacuo* entfernt und der beige Feststoff im Vakuum getrocknet. Es wurden 26 mg (0.12 mmol, 31%) erhalten.

R<sub>f</sub> = 0.20 (DCM/MeOH 10:1).

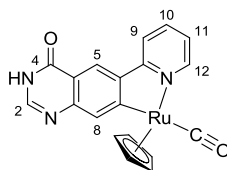
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 12.35 (s, 1H, CONH), 8.83 (d, <sup>4</sup>J<sub>H-5/H-7</sub> = 2.1 Hz, 1H, H-5), 8.71 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H-12/H-11</sub> = 4.7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-12/H-10</sub> = 1.7 Hz, <sup>5</sup>J<sub>H-12/H-9</sub> = 0.9 Hz, 1H, H-12), 8.52 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H-7/H-8</sub> = 8.7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-5/H-7</sub> = 2.3 Hz, 1H, H-7), 8.15 (s, 1H, H-2), 8.10 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-9/H-10</sub> = 8.1 Hz, 1H, H-9), 7.92 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H-10/H-9</sub> = 7.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-10/H-11</sub> = 7.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-10/H-12</sub> = 1.9 Hz, 1H, H-10), 7.77 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-8/H-7</sub> = 8.5 Hz, 1H, H-8), 7.40 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H-11/H-10</sub> = 7.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-11/H-12</sub> = 4.7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-11/H-9</sub> = 0.9 Hz, 1H, H-11).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 160.8 (C<sub>ar</sub>), 154.6 (C<sub>ar</sub>), 149.7 (C<sub>ar</sub>), 149.2 (C<sub>ar</sub>), 145.9 (C<sub>ar</sub>), 137.5 (C<sub>ar</sub>), 136.7 (C<sub>ar</sub>), 132.1 (C<sub>ar</sub>), 127.8 (C<sub>ar</sub>), 123.6 (C<sub>ar</sub>), 123.0 (C<sub>ar</sub>), 122.8 (C<sub>ar</sub>), 120.4 (C<sub>ar</sub>).

HRMS (ESI) berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>1</sub>Na<sub>1</sub> (M+Na)<sup>+</sup> 246.0638, gefunden 246.0638.

## 5. Experimenteller Teil

Darstellung von Rutheniumkomplex **81**<sup>[180]</sup>:



**81**

**81.** 6-(2-Pyridyl)chinazolin-4(3*H*)-on (**80**) (14 mg, 62.7  $\mu\text{mol}$ ) und  $[\text{Ru}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{CO})(\text{MeCN})_2]\text{PF}_6$  (29 mg, 69.0  $\mu\text{mol}$ ) wurden in DMF (3 mL) gelöst und 5 min bei 95 °C im Mikrowellenreaktor erhitzt (75 W). Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (15 g  $\text{SiO}_2$ , MeCN/EtOAc 1:1). Die Produktfraktionen wurden vereinigt und der Eluent unter vermindertem Druck entfernt. Nach Trocknen des Produkts im Vakuum wurden 18 mg des Rutheniumkomplexes als gelber Feststoff erhalten (43.2  $\mu\text{mol}$ , 69%).

$R_f = 0.62$  (MeCN/EtOAc 1:1).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 11.93$  (s, 1H, CONH), 8.98 (d,  $^3J_{\text{H-12/H-11}} = 5.2$  Hz, 1H, H-12), 8.53 (s, 1H, H-5), 8.28 (d,  $^3J_{\text{H-9/H-10}} = 7.9$  Hz, 1H, H-9), 8.04 (s, 2H, H-2, H-8), 7.92 (m, 1H, H-10), 7.16 (m, 1H, H-11), 5.20 (s, 5H,  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$ ).

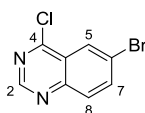
$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 203.1$  (CO), 183.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 164.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 161.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 157.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 145.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 145.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 145.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 139.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 137.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 121.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 120.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 120.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 117.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 84.7 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$ ).

IR(Film):  $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 1898$  (CO), 1672, 1588, 1414, 1020, 809, 775, 566.

HRMS (ESI) berechnet für  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{Ru}_1\text{Na}_1$  ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup> 439.9949, gefunden 439.9948.

## 5. Experimenteller Teil

Darstellung von 6-Brom-4-chlorchinazolin (**84**)<sup>[180]</sup>:



**84**

**84.** Verbindung **83** (1.25 g, 5.55 mmol) wurde in Gegenwart von *N,N*-Diethylanilin (1.06 mL, 6.66 mmol) in abs. Toluol (15 mL) mit aufgesetztem Wasserabscheider 30 min unter Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von Phosphorylchlorid (0.51 mL, 5.55 mmol) wurde weitere 4 h auf eine Temperatur von 120 °C erhitzt. Nach Abkühlen der roten Suspension auf Umgebungstemperatur wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in DCM (10 mL) gelöst, mit eiskalter NaOH-Lösung (5 mL, 2 M), eiskaltem Wasser (5 mL), eiskalter wässriger Salzsäure (5 mL, 1 M), Wasser (5 mL) und ges. wässriger NaCl-Lösung (5 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Nach Trocknen im Vakuum wurden 1.13 g eines grünlichen Feststoffs (4.64 mmol, 84%) erhalten.

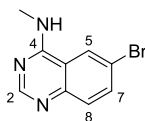
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 8.31 (s, 1H, H-2), 8.21 (d, <sup>4</sup>*J*<sub>H-5/H-7</sub> = 2.1 Hz, 1H, H-5), 7.99 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>H-7/H-8</sub> = 8.7 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>H-7/H-5</sub> = 2.3 Hz, 1H, H-7), 7.65 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>H-8/H-7</sub> = 8.7 Hz, 1H, H-8).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 159.2 (C<sub>ar</sub>), 146.5 (C<sub>ar</sub>), 145.9 (C<sub>ar</sub>), 137.4 (C<sub>ar</sub>), 128.4 (C<sub>ar</sub>), 128.0 (C<sub>ar</sub>), 123.9 (C<sub>ar</sub>), 119.5 (C<sub>ar</sub>).

HRMS (ESI) berechnet für C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>1</sub>Br<sub>1</sub> (M+H)<sup>+</sup> 242.9319, gefunden 242.9308.

## 5. Experimenteller Teil

Darstellung von *N*-Methyl-6-bromchinazolin-4-amin (**85**)<sup>[180]</sup>:



**85**

**85.** 6-Brom-4-chlorchinazolin (**84**) (0.30 g, 1.23 mmol) wurde in THF (2 mL) suspendiert und mit Methylamin (40% in Wasser, 1.07 mL, 12.4 mmol) versetzt. Dabei färbte sich die rote Suspension gelb. Nach 4 h wurde das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt, der Rückstand in EtOAc (600 mL) gelöst, mit wässriger ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (300 mL) gewaschen und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert (3x 100 mL). Die vereinigte organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Trocknen im Vakuum wurden 0.29 g des gelben Feststoffs (1.21 mmol, 99%) erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>):  $\delta$  = 8.45 (s, 1H, H-2), 8.29 (d, <sup>4</sup>*J*<sub>H-5/H-7</sub> = 1.9 Hz, 1H, H-5), 7.87 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>H-7/H-8</sub> = 8.9 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>H-7/H-5</sub> = 2.3 Hz, 1H, H-7), 7.60 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>H-8/H-7</sub> = 8.9 Hz, 1H, H-8), 3.09 (s, 3H, NHCH<sub>3</sub>).

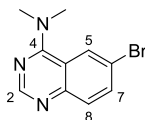
<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>):  $\delta$  = 160.9 (C<sub>ar</sub>), 156.4 (C<sub>ar</sub>), 148.2 (C<sub>ar</sub>), 137.3 (C<sub>ar</sub>), 129.7 (C<sub>ar</sub>), 126.2 (C<sub>ar</sub>), 120.3 (C<sub>ar</sub>), 117.8 (C<sub>ar</sub>), 28.4 (NHCH<sub>3</sub>).

HRMS (ESI) berechnet für C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>Br<sub>1</sub> (M+H)<sup>+</sup> 237.9974, gefunden 237.9974.



## 5. Experimenteller Teil

Darstellung von *N,N*-Dimethyl-6-bromchinazolin-4-amin (**86**)<sup>[180]</sup>:



**86**

**86.** 6-Brom-4-chlorchinazolin (**84**) (0.30 g, 1.23 mmol) wurde in THF (3 mL) suspendiert und mit Dimethylamin (40% in Wasser, 1.56 mL, 12.3 mmol) versetzt. Dabei färbte sich die rote Suspension gelb und es entstand eine gelbe klare Lösung. Nach 4 h wurde das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt, der Rückstand in DCM (300 mL) gelöst, mit wässriger ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (300 mL) gewaschen und die wässrige Phase mit DCM extrahiert (3x 100 mL). Die vereinigte organische Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Trocknen im Vakuum wurden 0.30 g als gelbe Nadeln (1.19 mmol, 97%) erhalten.

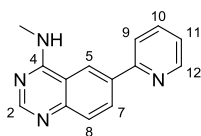
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.63 (s, 1H, H-2), 8.14 (dd, <sup>4</sup>*J*<sub>H-5/H-7</sub> = 1.8 Hz, <sup>5</sup>*J*<sub>H-5/H-8</sub> = 0.6 Hz, 1H, H-5), 7.77 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>H-7/H-8</sub> = 8.9 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>H-7/H-5</sub> = 1.9 Hz, 1H, H-7), 7.73 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>H-8/H-7</sub> = 8.8 Hz, 1H, H-8), 3.37 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 162.7 (C<sub>ar</sub>), 154.2 (C<sub>ar</sub>), 150.5 (C<sub>ar</sub>), 135.6 (C<sub>ar</sub>), 130.1 (C<sub>ar</sub>), 128.1 (C<sub>ar</sub>), 117.6 (C<sub>ar</sub>), 117.3 (C<sub>ar</sub>), 42.0 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

HRMS (ESI) berechnet für C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>Br<sub>1</sub> (M+H)<sup>+</sup> 253.0131, gefunden 253.0131.

## 5. Experimenteller Teil

Darstellung von *N*-Methyl-6-(2-pyridyl)chinazolin-4-amin (**87**)<sup>[180]</sup>:



**87**

**87.** *N*-Methyl-6-bromchinazolin-4-amin (**85**) (0.10 g, 0.42 mmol) und 2-(Tri(*n*-butyl)stannyl)pyridin (0.16 mL, 0.50 mmol) wurden in DMF (4 mL) gelöst. Nachdem die Lösung 30 min mit N<sub>2</sub> gespült wurde, erfolgte die Zugabe von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (49 mg, 42 μmol). Die Suspension wurde 18 h bei 140 °C gerührt, danach wurde das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und der erhaltene Feststoff nach Adsorption an Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt (50 g SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 40:1 → 7:1). Die Produktfraktionen wurden vereinigt und das Laufmittel entfernt. Das entstandene gelbe Öl (50 mg) wurde trotz einiger Verunreinigungen durch coeluiertes 2-(Tri(*n*-butyl)-stannyl)pyridin in der nächsten Stufe verwendet.

R<sub>f</sub> = 0.20 (DCM/MeOH 10:1).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>): δ = 8.66-8.63 (m, 2H, H-5, H-12), 8.43 (s, 1H, H-2), 8.37 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H-7/H-8</sub> = 8.7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-5/H-7</sub> = 2.1 Hz, 1H, H-7), 7.97-7.87 (m, 2H, H-9, H-10), 7.74 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-8/H-7</sub> = 8.8 Hz, 1H, H-8), 7.37 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H-11/H-10</sub> = 7.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-11/H-12</sub> = 4.7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-11/H-9</sub> = 1.3 Hz, 1H, H-11), 3.12 (s, 3H, NHCH<sub>3</sub>).

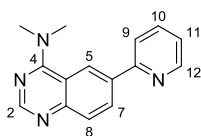
<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 160.1, 155.6, 155.2, 149.5, 149.1, 137.3, 135.8, 135.3, 134.6, 134.4, 130.5, 130.3, 127.7, 122.8, 120.6, 120.4, 118.2, 117.1, 115.0, 27.7 (NHCH<sub>3</sub>).

IR(Film):  $\tilde{\nu}$ (cm<sup>-1</sup>) = 3424, 2253, 1657, 1591, 1550, 1469, 1438, 1389, 1358, 1294, 1151, 1049, 1023, 1001, 821, 760, 618, 525, 481, 426.

HRMS (ESI) berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> 259.0954, gefunden 259.0954.

## 5. Experimenteller Teil

Darstellung von *N,N*-Dimethyl-6-(2-pyridyl)chinazolin-4-amin (**88**)<sup>[180]</sup>:



**88**

**88.** *N,N*-Dimethyl-6-bromchinazolin-4-amin (**86**) (0.10 g, 0.40 mmol) und 2-(Tri(*n*-butyl)stannyl)pyridin (0.15 mL, 0.48 mmol) wurden in DMF (4 mL) gelöst. Die Lösung wurde vor Zugabe von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (46 mg, 40  $\mu$ mol) 1 h mit N<sub>2</sub> gespült, danach 24 h bei 140 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurde das Lösungsmittel der schwarzen Suspension unter vermindertem Druck entfernt und der Feststoff wurde per Säulenchromatographie gereinigt (15 g SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> → CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 20:1). Der Eluent wurde *in vacuo* entfernt und nach Trocknen im Vakuum wurden 71 mg (0.28 mmol, 72%) eines gelben, hochviskosen Öls erhalten.

R<sub>f</sub> = 0.50 (DCM/MeOH 10:1).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 8.85 (d, <sup>4</sup>J<sub>H-5/H-7</sub> = 1.7 Hz, 1H, H-5), 8.72 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H-12/H-11</sub> = 4.7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-12/H-10</sub> = 1.7 Hz, <sup>5</sup>J<sub>H-12/H-9</sub> = 0.8 Hz, 1H, H-12), 8.52 (s, 1H, H-2), 8.48 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H-7/H-8</sub> = 8.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-5/H-7</sub> = 2.1 Hz, 1H, H-7), 8.12 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H-9/H-10</sub> = 8.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-9/H-11</sub> = 0.9 Hz, <sup>5</sup>J<sub>H-9/H-12</sub> = 0.9 Hz, 1H, H-9), 7.93 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H-10/H-11</sub> = 7.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-10/H-9</sub> = 7.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-10/H-12</sub> = 1.9 Hz, 1H, H-10), 7.82 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-8/H-7</sub> = 7.6 Hz, 1H, H-8), 7.40 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H-11/H-10</sub> = 7.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-11/H-12</sub> = 4.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-11/H-9</sub> = 0.9 Hz, 1H, H-11), 3.40 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

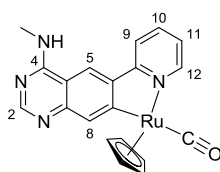
<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 162.7 (C<sub>ar</sub>), 155.1 (C<sub>ar</sub>), 154.0 (C<sub>ar</sub>), 151.8 (C<sub>ar</sub>), 149.7 (C<sub>ar</sub>), 137.4 (C<sub>ar</sub>), 134.5 (C<sub>ar</sub>), 130.3 (C<sub>ar</sub>), 128.0 (C<sub>ar</sub>), 123.9 (C<sub>ar</sub>), 122.7 (C<sub>ar</sub>), 120.4 (C<sub>ar</sub>), 115.3 (C<sub>ar</sub>), 41.6 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

IR(Film):  $\tilde{\nu}$ (cm<sup>-1</sup>) = 3001, 2958, 2881, 1559, 1522, 1462, 1446, 1415, 1382, 1345, 1289, 1258, 1218, 1197, 1164, 1130, 1062, 986, 947, 904, 846, 795, 773, 734, 699, 601, 564, 523, 464, 429, 400.

HRMS (ESI) berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>Na<sub>1</sub> (M+Na)<sup>+</sup> 273.1111, gefunden 273.1110.

## 5. Experimenteller Teil

Darstellung von Rutheniumkomplex **89**<sup>[180]</sup>:



**89**

**89.** *N*-Methyl-6-(2-pyridyl)chinazolin-4-amin (**87**) (20 mg, verunreinigt) und Triethylamin (15  $\mu$ L, 110  $\mu$ mol) wurden in DMF (1.5 mL) gelöst und 30 min mit N<sub>2</sub> gespült. Nach Zugabe von [Ru( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>)(CO)(MeCN)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub> (40 mg, 93.1  $\mu$ mol) wurde die Lösung bei 80 °C 15 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (15 g SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  $\rightarrow$  CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 40:1). Die Produktfraktionen wurden vereinigt und das Laufmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der gelb-braune Feststoff wurde im Vakuum getrocknet. Es konnten 29 mg (67.5  $\mu$ mol, 73%) erhalten werden.

R<sub>f</sub> = 0.63 (DCM/MeOH 20:1).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 9.09 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H-12/H-11</sub> = 5.7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-12/H-10</sub> = 0.8 Hz, 1H, H-12), 9.02 (br s, 1H, NHCH<sub>3</sub>), 8.85 (s, 1H, H-5), 8.82 (s, 1H, H-2), 1H, 8.28 (s, 1H, H-8), 8.22 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-9/H-10</sub> = 7.9 Hz, 1H, H-9), 8.01 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H-10/H-9</sub> = 7.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-10/H-11</sub> = 7.7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-10/H-12</sub> = 1.5 Hz, 1H, H-10), 7.25 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H-11/H-10</sub> = 7.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-11/H-12</sub> = 5.7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-11/H-9</sub> = 1.3 Hz, 1H, H-11), 5.18 (s, 5H,  $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>), 3.33 (s, 3H, NHCH<sub>3</sub>).

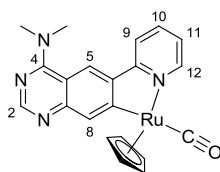
<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 203.4 (CO), 190.1 (C<sub>ar</sub>), 165.5 (C<sub>ar</sub>), 162.9 (C<sub>ar</sub>), 159.0 (C<sub>ar</sub>), 152.2 (C<sub>ar</sub>), 148.9 (C<sub>ar</sub>), 138.6 (C<sub>ar</sub>), 137.1 (C<sub>ar</sub>), 133.1 (C<sub>ar</sub>), 123.6 (C<sub>ar</sub>), 121.1 (C<sub>ar</sub>), 117.3 (C<sub>ar</sub>), 110.1 (C<sub>ar</sub>), 85.4 ( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>), 29.2 (NHCH<sub>3</sub>).

IR(Film):  $\tilde{\nu}$ (cm<sup>-1</sup>) = 1917 (CO), 1598, 1392, 998, 836, 780, 555, 507.

HRMS (ESI) berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>1</sub>Ru<sub>1</sub> (M+H)<sup>+</sup> 431.0446, gefunden 431.0440.

## 5. Experimenteller Teil

Darstellung von Rutheniumkomplex **90**<sup>[180]</sup>:



**90**

**90.** *N,N*-Dimethyl-6-(2-pyridyl)chinazolin-4-amin (**88**) (20 mg, 79.9  $\mu\text{mol}$ ) und Triethylamin (14  $\mu\text{L}$ , 100  $\mu\text{mol}$ ) wurden in DMF (1.5 mL) gelöst und 1 h mit  $\text{N}_2$  gespült. Nach Zugabe von  $[\text{Ru}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{CO})(\text{MeCN})_2]\text{PF}_6$  (37 mg, 87.9  $\mu\text{mol}$ ) wurde die Lösung 4 h bei 80 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (10 g  $\text{SiO}_2$ , DCM/MeOH 50:1  $\rightarrow$  20:1). Die Produktfraktionen wurden vereinigt und das Laufmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der gelb-braune Feststoff wurde im Vakuum getrocknet. Es wurden 28 mg des Rutheniumkomplexes (63.1  $\mu\text{mol}$ , 79%) erhalten.

$R_f = 0.92$  (DCM/MeOH 10:1).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 9.09$  (d,  $^3J_{\text{H-12/H-11}} = 5.5$  Hz, 1H, H-12), 8.73 (s, 1H, H-5), 8.63 (s, 1H, H-2), 8.33 (d,  $^3J_{\text{H-9/H-10}} = 8.3$  Hz, 1H, H-10), 8.25 (s, 1H, H-8), 7.99 (ddd,  $^3J_{\text{H-10/H-9}} = 8.1$  Hz,  $^3J_{\text{H-10/H-11}} = 8.1$  Hz,  $^4J_{\text{H-10/H-12}} = 1.3$  Hz, 1H, H-10), 7.23 (ddd,  $^3J_{\text{H-11/H-10}} = 7.0$  Hz,  $^3J_{\text{H-11/H-12}} = 5.7$  Hz,  $^4J_{\text{H-11/H-9}} = 0.9$  Hz, 1H, H-10), 5.20 (s, 5H,  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$ ), 3.72 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ).

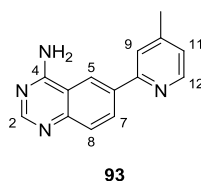
$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz, Aceton- $d_6$ ):  $\delta = 203.5$  (CO), 189.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 165.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 163.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 158.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 149.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 147.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 139.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 138.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 133.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 123.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 121.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 121.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 109.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 85.4 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$ ), 43.0 ( $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ).

IR(Film):  $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 1918$  (CO), 1603, 1556, 1385, 836, 780, 512.

HRMS (ESI) berechnet für  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_1\text{Ru}_1$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 445.0602, gefunden 445.0596.

## 5. Experimenteller Teil

Darstellung von 6-(4-Methyl-2-pyridyl)chinazolin-4-amin (**93**):



**93.** 6-Bromchinazolin-4-amin (**48**) (0.34 g, 1.50 mmol) und 4-Methyl-2-(tri(*n*-butyl)stannyl)pyridin (0.86 g, 2.25 mmol) wurden in DMF (12 mL) suspendiert. Vor Zugabe des Katalysators Tetrakis(triphenyl-phosphin)palladium(0) (0.17 g, 0.15 mmol) wurde das Gemisch 1 h mit N<sub>2</sub> gespült. Die gelbe Suspension wurde 15 h auf 115 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurde das Lösungsmittel des nun schwarzen Reaktionsgemischs *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel adsorbiert und per Säulenchromatographie gereinigt (80 g SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 40:1 → 30:1 → 20:1 → 10:1). Der Eluent der vereinigten Produktfraktionen wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt im Vakuum getrocknet. Es wurden 114 mg (0.48 mmol, 32%) eines gelben Feststoffs erhalten.

R<sub>f</sub> = 0.23 (DCM/MeOH 10:1).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 8.90 (d, <sup>4</sup>J<sub>H-5/H-7</sub> = 1.8 Hz, 1H, H-5), 8.56 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-12/H-11</sub> = 5.4 Hz, 1H, H-12), 8.53 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H-7/H-8</sub> = 8.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-7/H-5</sub> = 1.9 Hz, 1H, H-7), 8.40 (s, 1H, H-2), 8.02-7.98 (m, 1H, H-9), 7.91 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.74 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-8/H-7</sub> = 8.6 Hz, 1H, H-8), 7.23 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H-11/H-12</sub> = 5.0 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-11/H-9</sub> = 1.7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-11/CH<sub>3</sub></sub> = 0.7 Hz, 1H, H-11), 2.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

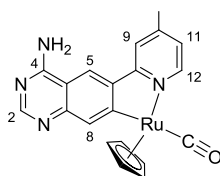
<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 162.1 (C<sub>ar</sub>), 155.9 (C<sub>ar</sub>), 155.1 (C<sub>ar</sub>), 150.0 (C<sub>ar</sub>), 149.3 (C<sub>ar</sub>), 147.9 (C<sub>ar</sub>), 135.7 (C<sub>ar</sub>), 131.0 (C<sub>ar</sub>), 127.7 (C<sub>ar</sub>), 123.5 (C<sub>ar</sub>), 121.4 (C<sub>ar</sub>), 121.2 (C<sub>ar</sub>), 114.3 (C<sub>ar</sub>), 20.7 (CH<sub>3</sub>).

IR(Film):  $\tilde{\nu}$ (cm<sup>-1</sup>) = 3272, 3088, 2703, 1668, 1623, 1577, 1553, 1515, 1477, 1408, 1361, 1323, 1299, 1267, 1182, 1135, 1062, 1034, 970, 912, 868, 815, 743, 714, 650, 601, 529, 437, 416.

HRMS (ESI) berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> 237.1135, gefunden 237.1138.

## 5. Experimenteller Teil

### Darstellung von Rutheniumkomplex **91**:



**91**

**91.** 6-(4-Methyl-2-pyridyl)chinazolin-4-amin (**93**) (24 mg, 102  $\mu\text{mol}$ ) und  $[\text{Ru}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{CO})(\text{MeCN})_2]\text{PF}_6$  (50 mg, 123  $\mu\text{mol}$ ) wurden in DMF (6 mL) gelöst und im Mikrowellenreaktor (75 W) 10 min auf 95 °C erhitzt. Danach wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (20 g  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  40:1  $\rightarrow$  20:1). Nach Entfernen des Lösungsmittels *in vacuo* und Trocknen des orange-gelben Feststoffs im Vakuum wurden 33 mg des Rutheniumkomplexes (76.8  $\mu\text{mol}$ , 77%) erhalten.

$R_f = 0.21$  (DCM/MeOH 20:1).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 8.83\text{--}8.80$  (m, 2H, H-5, H-12), 8.67 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 8.55 (s, 1H, H-2), 8.57–8.54 (m, 1H, H-9), 8.02 (s, 1H, H-8), 7.10 (d,  $^3J_{\text{H-11/H-12}} = 6.4$  Hz, 1H, H-11), 5.19 (s, 5H,  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$ ), 2.49 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

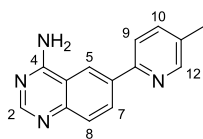
$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 203.3$  (CO), 164.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 163.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 157.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 152.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 149.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 146.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 139.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 134.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 123.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 120.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 117.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 108.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 84.6 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$ ), 20.8 ( $\text{CH}_3$ ).

IR(Film):  $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 3326, 3054, 2962, 1903$  (CO), 1615, 1590, 1485, 1409, 1376, 1308, 1260, 1093, 1019, 797, 699, 657, 555, 505, 440.

HRMS berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_1\text{Ru}_1$  ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$  431.0446, gefunden 431.0453.

## 5. Experimenteller Teil

Darstellung von 6-(5-Methyl-2-pyridyl)chinazolin-4-amin (**94**):



**94**

**94.** 6-Bromchinazolin-4-amin (**48**) (0.34 g, 1.50 mmol) und 5-Methyl-2-(tri(*n*-butyl)stannyl)pyridin (0.60 g, 1.60 mmol) wurden in DMF (10 mL) suspendiert. Vor Zugabe von Tetrakis(triphenyl-phosphin)palladium(0) (0.17 g, 0.15 mmol) wurde die Suspension 30 min mit N<sub>2</sub> gespült. Die gelbe Suspension wurde 15 h auf 110 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurde das Lösungsmittel des schwarzen Reaktionsgemischs *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel adsorbiert und per Säulenchromatographie gereinigt (80 g SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 40:1 → 20:1 → 10:1). Der Eluent der vereinigten Produktfraktionen wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt im Vakuum getrocknet. Es wurden 165 mg (0.69 mmol, 47%) eines gelben Feststoffs erhalten.

R<sub>f</sub> = 0.26 (DCM/MeOH 10:1).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 8.88 (d, <sup>4</sup>J<sub>H-5/H-7</sub> = 1.8 Hz, 1H, H-5), 8.57-8.54 (m, 1H, H-12), 8.52 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H-7/H-8</sub> = 8.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-7/H-5</sub> = 1.9 Hz, 1H, H-7), 8.39 (s, 1H, H-2), 8.06 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-9/H-10</sub> = 8.0 Hz, 1H, H-9), 7.96 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.79 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H-10/H-9</sub> = 8.2 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-10/CH<sub>3</sub></sub> = 2.3 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-10/H-12</sub> = 0.6 Hz, 1H, H-10), 7.72 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-8/H-7</sub> = 8.8 Hz, 1H, H-8), 2.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 162.0 (C<sub>ar</sub>), 155.8 (C<sub>ar</sub>), 152.6 (C<sub>ar</sub>), 149.9 (C<sub>ar</sub>), 149.7 (C<sub>ar</sub>), 137.6 (C<sub>ar</sub>), 135.6 (C<sub>ar</sub>), 132.0 (C<sub>ar</sub>), 130.7 (C<sub>ar</sub>), 127.7 (C<sub>ar</sub>), 121.0 (C<sub>ar</sub>), 119.9 (C<sub>ar</sub>), 114.3 (C<sub>ar</sub>), 17.6 (CH<sub>3</sub>).

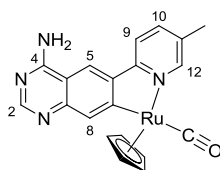
IR(Film):  $\tilde{\nu}$ (cm<sup>-1</sup>) = 3283, 3116, 2995, 2918, 1667, 1577, 1547, 1510, 1471, 1362, 1330, 1289, 1262, 1206, 1117, 1025, 920, 820, 750, 669, 645, 591, 532, 477, 406.

HRMS (ESI) berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> 237.1135, gefunden 237.1137.



## 5. Experimenteller Teil

### Darstellung von Rutheniumkomplex **92**:



**92**

**92.** 6-(5-Methyl-2-pyridyl)chinazolin-4-amin (**94**) (12 mg, 50.8  $\mu\text{mol}$ ) und  $[\text{Ru}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{CO})(\text{MeCN})_2]\text{PF}_6$  (23 mg, 54.6  $\mu\text{mol}$ ) wurden in DMF (4 mL) gelöst und im Mikrowellenreaktor (75 W) 5 min auf 95 °C erhitzt. Danach wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (20 g  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  40:1  $\rightarrow$  30:1  $\rightarrow$  20:1  $\rightarrow$  10:1). Nach Entfernen des Lösungsmittels *in vacuo* und Trocknen des gelben Feststoffs im Vakuum wurden 17 mg des Rutheniumkomplexes (39.6  $\mu\text{mol}$ , 78%) erhalten.

$R_f = 0.31$  (DCM/MeOH 10:1).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 8.86$  (s, 1H, H-12), 8.76 (s, 1H, H-5), 8.38 (s, 1H, H-2), 8.10 (d,  $^3J_{\text{H-9/H-10}} = 8.3$  Hz, 1H, H-9), 7.98 (s, 1H, H-8), 7.95 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.86 (dd,  $^3J_{\text{H-10/H-9}} = 8.3$  Hz,  $^4J_{\text{H-10/H-12}} = 1.4$  Hz, 1H, H-10), 5.19 (s, 5H,  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$ ), 2.32 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

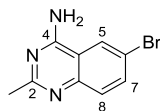
$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 203.7$  (CO), 180.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 162.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 157.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 154.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 145.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 144.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 138.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 137.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 131.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 119.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 117.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 109.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 84.6 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$ ), 17.3 ( $\text{CH}_3$ ).

IR(Film):  $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 3470, 3063, 1904$  (CO), 1631, 1588, 1563, 1516, 1485, 1444, 1413, 1374, 1305, 1232, 1099, 1023, 998, 923, 884, 834, 758, 629, 599, 557, 515, 475, 427.

HRMS (ESI) berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_1\text{Ru}_1$  ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$  431.0446, gefunden 431.0444.

## 5. Experimenteller Teil

Darstellung von 6-Brom-2-methylchinazolin-4-amin (**96**):



**96**

**96.** 5-Brom-2-aminobenzonitril (**47**) (0.99 g, 5.00 mmol) und Ammoniumacetat (0.77 g, 10.0 mmol) wurden in Triethylorthoacetat (2.60 g, 16.0 mmol) suspendiert und für 2 h auf 150 °C erhitzt, nach Zugabe von weiterem Ammoniumacetat (0.77 g, 10.0 mmol) wurde weitere 2 h auf 150 °C erhitzt. Während des Abkühlens auf Umgebungstemperatur verfestigte sich die gelbe Lösung. Der entstandene Feststoff wurde nach Zugabe von Wasser (25 mL) filtriert und mit Wasser (10 mL) und Ethanol (10 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Der Feststoff wurde aus MeOH umkristallisiert und es wurden 0.51 g (2.14 mmol, 43%) farbloser Kristalle erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  = 8.47 (d,  $^4J_{\text{H-5/H-7}}$  = 2.2 Hz, 1H, H-5), 7.85 (dd,  $^3J_{\text{H-7/H-8}}$  = 8.9 Hz,  $^4J_{\text{H-7/H-5}}$  = 2.1 Hz, 1H, H-7), 7.80 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.53 (d,  $^3J_{\text{H-8/H-7}}$  = 8.9 Hz, 1H, H-8), 2.42 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

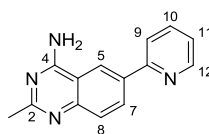
$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  = 164.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 160.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 149.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 135.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 129.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 125.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 116.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 113.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 25.8 ( $\text{CH}_3$ ).

IR(Film):  $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$  = 3362, 3261, 3086, 2789, 2218, 1673, 1610, 1562, 1502, 1464, 1417, 1378, 1354, 1304, 1275, 1232, 1154, 1123, 1077, 1047, 1232, 1154, 1123, 1077, 1047, 1012, 986, 873, 828, 798, 665, 634, 598, 521, 440, 404.

HRMS (ESI) berechnet für  $\text{C}_9\text{H}_9\text{Br}_1\text{N}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  239.9954, gefunden 239.9956.

## 5. Experimenteller Teil

Darstellung von 2-Methyl-6-(2-pyridyl)chinazolin-4-amin (**97**):



**97**

**97.** 6-Brom-2-methylchinazolin-4-amin (**96**) (0.43 g, 1.81 mmol) und 2-(Tri(*n*-butyl)stannyl)pyridin (0.80 g, 2.16 mmol) wurden in DMF (15 mL) suspendiert. Die Suspension wurde 30 min mit N<sub>2</sub> gespült bevor der Katalysator Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (0.21 g, 182 µmol) hinzugefügt wurde. Die gelbe Suspension wurde auf 120 °C erhitzt. Nach 15 h wurde das Lösungsmittel des schwarzen Gemischs unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel adsorbiert und per Säulenchromatographie gereinigt (80 g SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 50:1 → 30:1 → 20:1). Der Eluent wurde *in vacuo* entfernt und der beige Feststoff im Vakuum getrocknet. Es wurden 0.26 g (1.11 mmol, 61%) erhalten.

R<sub>f</sub> = 0.11 (DCM/MeOH 10:1).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 8.88 (d, <sup>4</sup>J<sub>H-5/H-7</sub> = 1.8 Hz, 1H, H-5), 8.72-8.68 (m, 1H, H-12), 8.48 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H-7/H-8</sub> = 8.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-7/H-5</sub> = 2.0 Hz, 1H, H-7), 8.158.09 (m, 1H, H-9), 7.95 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H-10/H-9</sub> = 8.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-10/H-11</sub> = 7.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-10/H-12</sub> = 1.8 Hz, 1H, H-10), 7.86 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.66 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-8/H-7</sub> = 8.8 Hz, 1H, H-8), 7.38 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H-11/H-10</sub> = 7.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-11/H-12</sub> = 4.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-11/H-9</sub> = 0.8 Hz, 1H, H-11), 2.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

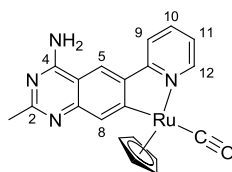
<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 164.4 (C<sub>ar</sub>), 162.1 (C<sub>ar</sub>), 149.5 (C<sub>ar</sub>), 142.5 (C<sub>ar</sub>), 137.3 (C<sub>ar</sub>), 134.9 (C<sub>ar</sub>), 130.9 (C<sub>ar</sub>), 127.0 (C<sub>ar</sub>), 122.6 (C<sub>ar</sub>), 121.5 (C<sub>ar</sub>), 120.3 (C<sub>ar</sub>), 112.4 (C<sub>ar</sub>), 25.8 (CH<sub>3</sub>).

IR(Film):  $\tilde{\nu}$ (cm<sup>-1</sup>) = 3329, 3179, 1677, 1576, 1514, 1485, 1462, 775.

HRMS (ESI) berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> 237.1135, gefunden 237.1133.

## 5. Experimenteller Teil

Darstellung von Rutheniumkomplex **95**<sup>[186]</sup>:



**95**

**95.** 2-Methyl-6-(2-pyridyl)chinazolin-4-amin (**97**) (21 mg, 88.9  $\mu\text{mol}$ ) und  $[\text{Ru}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{CO})(\text{MeCN})_2]\text{PF}_6$  (51 mg, 121  $\mu\text{mol}$ ) wurden in DMF (4 mL) gelöst. Die gelbe Lösung wurde bei 85 °C 15 min im Mikrowellenreaktor erhitzt (75 W). Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt, der Rückstand in DCM (45 mL) aufgenommen und mit wässriger ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (50 mL) und wässriger ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung (50 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (30 g  $\text{SiO}_2$ , DCM/MeOH 40:1  $\rightarrow$  30:1  $\rightarrow$  20:1  $\rightarrow$  10:1). Die reinen Produktfraktionen wurden vereinigt und der Eluent *in vacuo* entfernt. Nach Trocknen des Produkts im Vakuum wurden 9.0 mg des Rutheniumkomplexes als gelber Feststoff erhalten (21.0  $\mu\text{mol}$ , 24%).

$R_f = 0.10$  (DCM/MeOH 10:1).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 8.99$  (dd,  $^3J_{\text{H-12/H-11}} = 5.7$  Hz,  $^4J_{\text{H-12/H-10}} = 0.8$  Hz, 1H, H-12), 8.95 (s, 1H, H-5), 8.59 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 8.27 (d,  $^3J_{\text{H-9/H-10}} = 8.0$  Hz, 1H, H-9), 8.06 (ddd,  $^3J_{\text{H-10/H-9}} = 8.0$  Hz,  $^3J_{\text{H-10/H-11}} = 7.6$  Hz,  $^4J_{\text{H-10/H-12}} = 1.5$  Hz, 1H, H-10), 8.00 (s, 1H, H-8), 7.23 (ddd,  $^3J_{\text{H-11/H-10}} = 7.2$  Hz,  $^3J_{\text{H-11/H-12}} = 5.7$  Hz,  $^4J_{\text{H-11/H-9}} = 1.2$  Hz, 1H, H-11), 5.22 (s, 5H,  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$ ), 2.51 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

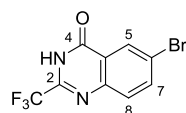
$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 201.0$  (CO), 184.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 164.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 163.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 162.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 160.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 157.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 145.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 137.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 133.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 122.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 119.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 118.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 107.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 84.7 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$ ), 23.9 ( $\text{CH}_3$ ).

IR(Film):  $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 3317, 3070, 1910$  (CO), 1589, 1550, 1472, 1374, 999, 781.

HRMS (ESI) berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_1\text{Ru}_1$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 431.0446, gefunden 431.0445.

## 5. Experimenteller Teil

Darstellung von 6-Brom-2-(trifluormethyl)chinazolin-4(3H)-on (**99**)<sup>[180]</sup>:



99

**99.** 2-Amino-5-brombenzamid (**82**) (0.50 g, 2.33 mmol) in abs. DCM (10 mL) wurde mit Triethylamin (0.39 mL, 2.79 mmol) versetzt. Die weiße Suspension wurde auf 0 °C gekühlt und bei dieser Temperatur über 1 h tropfenweise mit Trifluoressigsäureanhydrid (0.32 mL, 2.33 mmol) gelöst in abs. DCM (5 mL) versetzt. Nach 3 d Rühren bei Umgebungstemperatur wurde das Lösungsmittel der mittlerweile klaren Lösung entfernt und der Rückstand nach Zugabe von Eisessig (5 mL) 2 h zum Sieden erhitzt. Nach Kühlung auf 0 °C wurde der entstandene weiße Feststoff filtriert, mit Et<sub>2</sub>O (10 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 326 mg (1.11 mmol, 48%) als weißer Feststoff erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 13.80 (br s, 1H, CONH), 8.26 (d, <sup>4</sup>J<sub>H-5/H-7</sub> = 2.5 Hz, 1H, H-5), 8.08 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H-7/H-8</sub> = 8.7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-7/H-5</sub> = 2.5 Hz, 1H, H-7), 7.77 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-7/H-8</sub> = 8.7 Hz, 1H, H-8).

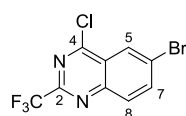
<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 160.5 (C<sub>ar</sub>), 145.5 (C<sub>ar</sub>), 137.9 (C<sub>ar</sub>), 130.3 (C<sub>ar</sub>), 128.3 (C<sub>ar</sub>), 124.2 (C<sub>ar</sub>), 121.6 (C<sub>ar</sub>), 117.7 (C<sub>ar</sub>).

IR(Film):  $\tilde{\nu}$ (cm<sup>-1</sup>) = 3041, 2896, 2800, 1671, 1598, 1507, 1461, 1416, 1334, 1285, 1259, 1206, 1150, 1102, 1063, 954, 899, 870, 843, 787, 722, 649, 628, 557, 513, 438.

HRMS (ESI) berechnet für C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O<sub>1</sub>Br<sub>1</sub>F<sub>3</sub>Na<sub>1</sub> (M+Na)<sup>+</sup> 314.9351, gefunden 314.9347.

## 5. Experimenteller Teil

Darstellung von 6-Brom-4-chlor-2-(trifluormethyl)chinazolin (**100**)<sup>[180]</sup>:



100

**100.** 6-Brom-2-(trifluormethyl)chinazolin-4(3H)-on (**99**) (1.03 g, 3.51 mmol) wurde in Gegenwart von *N,N*-Diethylanilin (0.70 mL, 4.22 mmol) in abs. Toluol (15 mL) mit aufgesetztem Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von Phosphorylchlorid (0.32 mL, 3.51 mmol) wurde weitere 6 h auf eine Temperatur von 120 °C erhitzt. Nach Abkühlen der roten Lösung auf Umgebungstemperatur wurde sie zunächst filtriert, dann mit jeweils eiskalter NaOH-Lösung (5 mL, 2 M), eiskaltem Wasser (5 mL), eiskalter wässriger Salzsäure (5 mL, 1 M), Wasser (5 mL) und ges. wässriger NaCl-Lösung (5 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt, bevor der gelb-braune Rückstand wieder in DCM (50 mL) gelöst wurde und erneut mit wässriger Salzsäure (25 mL, 1 M), Wasser (25 mL) und ges. wässriger NaCl-Lösung (25 mL) gewaschen wurde. Die organische Phase wurde unter vermindertem Druck zur Trockne eingeeengt und der erhaltene grüne Feststoff im Vakuum getrocknet. Es wurden 875 mg (2.81 mmol, 80%) erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.53 (d, <sup>4</sup>J<sub>H-5/H-7</sub> = 1.7 Hz, 1H, H-5), 8.17 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H-7/H-8</sub> = 8.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-7/H-5</sub> = 1.9 Hz, 1H, H-7), 8.09 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-7/H-8</sub> = 8.9 Hz, 1H, H-8).

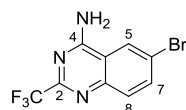
<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 163.2 (C<sub>ar</sub>), 149.3 (C<sub>ar</sub>), 140.0 (C<sub>ar</sub>), 131.3 (C<sub>ar</sub>), 128.4 (C<sub>ar</sub>), 125.7 (C<sub>ar</sub>), 125.3 (C<sub>ar</sub>), 119.3 (C<sub>ar</sub>).

IR(Film):  $\tilde{\nu}$ (cm<sup>-1</sup>) = 2962, 1677, 1549, 1477, 1351, 1259, 1206, 1151, 1093, 1063, 1021, 884, 847, 796, 700, 650, 604, 555, 517.

HRMS (ESI) berechnet für C<sub>9</sub>H<sub>4</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>1</sub>Br<sub>1</sub>F<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> 310.9193, gefunden 310.9195.

## 5. Experimenteller Teil

Darstellung von 6-Brom-2-(trifluormethyl)chinazolin-4-amin (**101**)<sup>[180]</sup>:



101

**101.** 6-Brom-4-chlor-2-(trifluormethyl)chinazolin (**100**) (0.25 g, 0.80 mmol) wurde in Tetrahydrofuran (0.8 mL) gelöst und mit wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (1.5 mL, 25%) versetzt. Die rote organische Phase färbte sich sofort gelb und ein gelber Feststoff fiel aus. Die Suspension wurde 60 h bei 20 °C gerührt und danach das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in EtOAc aufgenommen, mit ges. wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (25 mL), Wasser (25 mL) und ges. wässriger  $\text{NaCl}$ -Lösung (25 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und EtOAc unter vermindertem Druck entfernt. Es wurden 212 mg (0.73 mmol, 90%) eines bräunlich-gelben Feststoffs erhalten.

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.63 (d,  $^4J_{\text{H-5/H-7}}$  = 2.1 Hz, 1H, H-5), 8.54 (br d, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 8.03 (dd,  $^3J_{\text{H-7/H-8}}$  = 8.9 Hz,  $^4J_{\text{H-7/H-5}}$  = 2.3 Hz, 1H, H-7), 7.77 (d,  $^3J_{\text{H-7/H-8}}$  = 8.9 Hz, 1H, H-8)

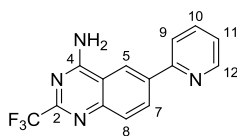
$^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 162.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 152.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 147.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 136.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 130.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 126.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 120.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 119.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 115.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ).

IR(Film):  $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$  = 3344, 3195, 1658, 1572, 1507, 1478, 1411, 1318, 1279, 1248, 1182, 1133, 1074, 953, 872, 832, 788, 725, 598, 562, 526.

HRMS (ESI) berechnet für  $\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_3\text{Br}_1\text{F}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 291.9692, gefunden 291.9692.

## 5. Experimenteller Teil

Darstellung von 6-(2-Pyridyl)-2-(trifluormethyl)chinazolin-4-amin (**102**)<sup>[180]</sup>:



**102**

**102.** 6-Brom-2-(trifluormethyl)chinazolin-4-amin (**101**) (0.10 g, 0.34 mmol) und 2-(Tri(*n*-butyl)stannyl)pyridin (0.11 mL, 0.41 mmol) wurden in *m*-Xylol (4 mL) und DMF (0.35 mL) gelöst. Die hellorange Lösung wurde vor Zugabe von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (39 mg, 34  $\mu$ mol) 1 h mit N<sub>2</sub> gespült, danach bei 140 °C gerührt. Nach 23 h wurde das Lösungsmittel der schwarzen Suspension unter vermindertem Druck entfernt. Der Feststoff wurde per Säulenchromatographie gereinigt (20 g SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 70:1  $\rightarrow$  15:1). Der Eluent wurde *in vacuo* entfernt und der beige Feststoff im Vakuum getrocknet. Es wurden 86 mg (0.30 mmol, 87%) der noch mit 2-(Tri(*n*-butyl)stannyl)pyridin verunreinigt war. Die Berechnung der Ausbeute erfolgte über das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum.

R<sub>f</sub> = 0.42 (DCM/MeOH 10:1).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 9.32 (d, <sup>4</sup>J<sub>H-5/H-7</sub> = 2.1 Hz, 1H, H-5), 8.82 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H-12/H-11</sub> = 5.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-12/H-10</sub> = 1.7 Hz, <sup>5</sup>J<sub>H-12/H-9</sub> = 0.8 Hz, 1H, H-12), 8.36 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H-7/H-8</sub> = 8.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-5/H-7</sub> = 2.1 Hz, 1H, H-7), 8.14 (s, 1H, H-8), 8.16-8.04 (m, 2H, H-9, H-10), 7.57 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H-11/H-10</sub> = 7.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-11/H-12</sub> = 5.3 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-11/H-9</sub> = 1.3 Hz 1H, H-11), 6.57 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 163.6 (C<sub>ar</sub>), 154.7 (C<sub>ar</sub>), 149.6 (C<sub>ar</sub>), 149.1 (C<sub>ar</sub>), 137.6 (C<sub>ar</sub>), 137.5 (C<sub>ar</sub>), 132.0 (C<sub>ar</sub>), 128.4 (C<sub>ar</sub>), 123.1 (C<sub>ar</sub>), 121.7 (C<sub>ar</sub>), 120.8 (C<sub>ar</sub>), 120.0 (C<sub>ar</sub>), 114.5 (C<sub>ar</sub>).

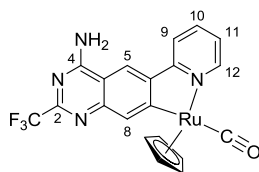
IR(Film):  $\tilde{\nu}$ (cm<sup>-1</sup>) = 3114, 1661, 1574, 1519, 1490, 1469, 1415, 1328, 1290, 1250, 1183, 1131, 1043, 951, 841, 801, 776, 722, 632, 608, 572, 535, 497.

HRMS (ESI) berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>1</sub>F<sub>3</sub>Na<sub>1</sub> (M+Na)<sup>+</sup> 313.0672, gefunden 313.0671.



## 5. Experimenteller Teil

Darstellung von Rutheniumkomplex **98**<sup>[180]</sup>:



**98**

**98.** 6-(2-Pyridyl)-2-(trifluormethyl)chinazolin-4-amin (**102**) (20 mg, 68.9  $\mu\text{mol}$ ) und Triethylamin (33  $\mu\text{L}$ , 0.23 mmol) wurden in DMF (1.5 mL) gelöst und 30 min mit  $\text{N}_2$  gespült. Nach Zugabe von  $[\text{Ru}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{CO})(\text{MeCN})_2]\text{PF}_6$  (32 mg, 75.8  $\mu\text{mol}$ ) wurde die Lösung auf 80 °C erhitzt. Nach 24 h wurde das Lösungsmittel nach Abkühlen auf Raumtemperatur *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie gereinigt (23 g  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  70:1  $\rightarrow$  10:1). Die Produktfraktionen wurden vereinigt und das Laufmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wurden 11 mg (22.8  $\mu\text{mol}$ , 33%) des gelben Komplexes nach Trocknen im Vakuum erhalten.

$R_f = 0.60$  (DCM/MeOH 10:1).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 9.01$  (dd,  $^3J_{\text{H-12/H-11}} = 5.7$  Hz,  $^4J_{\text{H-12/H-10}} = 0.9$  Hz, 1H, H-12), 8.88 (s, 1H, H-5), 8.27-8.18 (m, 3H,  $\text{NH}_2$ , H-9), 8.15 (s, 1H, H-8), 8.05 (ddd,  $^3J_{\text{H-10/H-11}} = 7.9$  Hz,  $^3J_{\text{H-10/H-9}} = 7.9$  Hz,  $^4J_{\text{H-10/H-12}} = 1.5$  Hz, 1H, H-10), 7.22 (ddd,  $^3J_{\text{H-11/H-10}} = 7.2$  Hz,  $^3J_{\text{H-11/H-12}} = 5.9$  Hz,  $^4J_{\text{H-11/H-9}} = 1.3$  Hz, 1H, H-11), 5.22 (s, 5H,  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$ ).

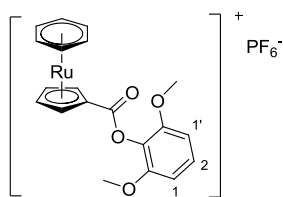
$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 203.4$  (CO), 181.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 164.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 163.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 157.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 152.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 147.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 146.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 140.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 137.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 122.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 120.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 117.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 110.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 84.7 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$ ).

IR(Film):  $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 3186, 1907$  (CO), 1661, 1593, 1393, 1191, 1127, 1021, 566, 512.

HRMS (ESI) berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_1\text{F}_3\text{Ru}_1\text{Na}_1$  ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup> 506.9982, gefunden 506.9979.

## 5. Experimenteller Teil

### Darstellung von Rutheniumkomplex **104**:



**104**

**104.** Sandwichkomplex **51** (0.60 g, 1.38 mmol) wurde in MeCN (6 mL) suspendiert und mit 2,6-Dimethoxyphenol (0.53 g, 3.46 mmol), Pyridin (0.22 g, 2.76 mmol) und EDCI (0.34 g, 1.79 mmol) bei 20 °C versetzt. Die braune, klare Lösung wurde für 1 d gerührt und mit DCM (50 mL) verdünnt. Die Mischung wurde mit ges. wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (50 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde mit DCM (50 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen zweimal mit Wasser (je 50 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt per Säulenchromatographie (75 g SiO<sub>2</sub>, MeCN/H<sub>2</sub>O/ges. wässrige KNO<sub>3</sub> 100:3:1 → 50:3:1). Die Produktfraktionen wurden zur Trockne eingeeengt und in wenig Wasser gelöst. Nach Zugabe von ges. wässriger NH<sub>4</sub>PF<sub>6</sub>-Lösung entstand ein weißer Niederschlag, der in DCM (75 mL) DCM gelöst wurde. Die organische Phase wurde zweimal mit Wasser (je 100 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum getrocknet. Es wurden 0.32 g (0.56 mmol, 40%) eines beigen Feststoffs erhalten.

R<sub>f</sub> = 0.31 (MeCN/H<sub>2</sub>O/ges. wässrige KNO<sub>3</sub> 50:3:1).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>): δ = 7.28 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-2/H-1</sub> = 8.6 Hz, 1H, H-2), 8.24 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-1/H-2</sub> = 8.3 Hz, 2H, H-1, H-1'), 8.53 (s, 6H, η<sup>6</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), 6.15-6.12 (m, 2H, η<sup>5</sup>-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>), 5.83-5.80 (m, 2H, η<sup>5</sup>-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>), 3.91 (s, 6H, 2x OCH<sub>3</sub>).

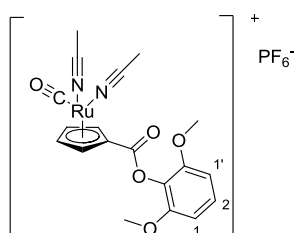
<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>): δ = 163.2 (C<sub>Carbonyl</sub>), 153.2 (C<sub>ar</sub>), 128.0 (C<sub>ar</sub>), 105.9 (C<sub>ar</sub>), 88.8 (η<sup>6</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), 84.7 (η<sup>5</sup>-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>q</sub>), 83.9 (η<sup>5</sup>-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>), 82.1 (η<sup>5</sup>-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>), 56.6 (OCH<sub>3</sub>).

IR(Film):  $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$  = 1751, 1608, 1482, 1444, 1304, 1266, 1179, 1112, 834, 769, 556.

HRMS (ESI) berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub>Ru<sub>1</sub> (M-PF<sub>6</sub>)<sup>+</sup> 425.0327, gefunden 425.0317.

## 5. Experimenteller Teil

### Darstellung von Rutheniumkomplex **105**:



**105**

**105.** Sandwichkomplex **104** (0.31 g, 0.54 mmol) wurde in MeCN (750 mL) gelöst, 30 min mit N<sub>2</sub> gespült und mit einer Quecksilber-Mitteldrucklampe (700 W) für 6 h unter einer N<sub>2</sub>-Atmosphäre bestrahlt. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und der braune Rückstand in MeCN (30 mL) gelöst. Die braune Lösung wurde 5 min mit CO gespült und 14 h unter einer CO-Atmosphäre (1 bar) gerührt. Nach Entfernung des MeCN unter vermindertem Druck und Trocken des erhaltenen braunen, klebrigen Feststoffs im Vakuum, wurden 0.33 g des Produkts (0.54 mmol, quant.) erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN):  $\delta$  = 7.24 (t,  $^3J_{\text{H-2/H-1}}$  = 9.1 Hz, 1H, H-2), 6.75 (d,  $^3J_{\text{H-1/H-2}}$  = 8.5 Hz, 2H, H-1, H-1'), 6.06-6.02 (m, 2H,  $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>), 5.28-5.24 (m, 2H,  $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>), 3.81 (s, 6H, 2x OCH<sub>3</sub>), 2.40 (s, 6H, 2x CH<sub>3</sub>CN).

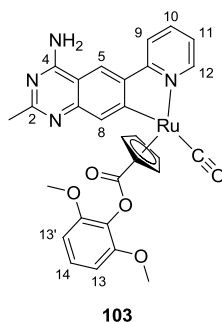
<sup>13</sup>C-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN):  $\delta$  = 197.4 (CO), 153.4 (C<sub>ar</sub>), 128.0 (C<sub>ar</sub>), 106.2 (C<sub>ar</sub>), 91.8 ( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>), 81.3 ( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>), 56.9 (OCH<sub>3</sub>).

IR(Film):  $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$  = 2007 (CO), 1740, 1607, 1481, 1462, 1367, 1304, 1282, 1261, 1177, 1109, 1032, 827, 761, 708, 553, 514, 452.

HRMS (ESI) berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Ru<sub>1</sub> (M-PF<sub>6</sub>)<sup>+</sup> 457.0337, gefunden 457.0339.

## 5. Experimenteller Teil

### Darstellung von Rutheniumkomplex **103**:



**103.** Methode 1<sup>[186]</sup>: 2-Methyl-6-(2-pyridyl)chinazolin-4-amin (**97**) (21 mg, 89  $\mu\text{mol}$ ) und Halbsandwichkomplex **56** (50 mg, 107  $\mu\text{mol}$ ) wurden in DMF (4 mL) gelöst. Die gelbe Lösung wurde 15 min bei 85 °C im Mikrowellenreaktor erhitzt (75 W). Danach wurde die dunkelbraune Lösung auf 0 °C herabgekühlt und mit 4-Dimethylaminopyridin (22 mg, 178  $\mu\text{mol}$ ), 2,6-Dimethoxyphenol (137 mg, 889  $\mu\text{mol}$ ) und EDCI (26 mg, 136  $\mu\text{mol}$ ) versetzt. Das Eisbad wurde entfernt und die Lösung wurde 19 h bei 20 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit DCM (45 mL) verdünnt, die organische Phase mit Wasser (50 mL) und ges. wässriger NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (30 g  $\text{SiO}_2$ , DCM/MeOH 40:1  $\rightarrow$  30:1  $\rightarrow$  20:1  $\rightarrow$  10:1). Die reinen Produktfraktionen wurden vereinigt und der Eluent unter vermindertem Druck entfernt. Nach Trocknen des Produkts im Vakuum wurden 11 mg des Rutheniumkomplexes als gelber Feststoff erhalten (18.0  $\mu\text{mol}$ , 21%).

Methode 2: 2-Methyl-6-(2-Pyridyl)chinazolin-4-amin (**97**) (24 mg, 102  $\mu\text{mol}$ ) und Halbsandwichkomplex **104** (74 mg, 122  $\mu\text{mol}$ ) wurden in DMF (6 mL) gelöst. Die hellbraune Lösung wurde im Mikrowellenreaktor (60 W) 17 min auf 80 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt, der Rückstand in DCM (50 mL) gelöst und mit wässriger ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und wässriger ges. NaCl-Lösung (jeweils 50 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte durch Säulenchromatographie (20 g  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /MeOH 50:1  $\rightarrow$  30:1  $\rightarrow$  20:1  $\rightarrow$  10:1). Aus den vereinten Produktfraktionen konnten nach Trocknen im Vakuum 39 mg (63.9  $\mu\text{mol}$ , 63%) des Komplexes als gelber Feststoff erhalten werden.

$R_f = 0.18$  (DCM/MeOH 8:1).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 8.96$  (s, 1H, H-5), 8.92 (d,  $^3J_{\text{H-12/H-11}} = 5.0$  Hz, 1H, H-12), 8.32 (d,  $^3J_{\text{H-9/H-10}} = 8.2$  Hz, 1H, H-9), 8.26 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 8.10 (ddd,  $^3J_{\text{H-10/H-9}} = 8.2$  Hz,  $^3J_{\text{H-10/H-11}} = 7.5$  Hz,  $^4J_{\text{H-10/H-12}} = 1.4$  Hz, 1H, H-10), 7.99 (s, 1H, H-8), 7.30 (ddd,  $^3J_{\text{H-11/H-10}} = 7.9$  Hz,  $^3J_{\text{H-11/H-12}} = 5.8$  Hz,  $^4J_{\text{H-11/H-9}} = 1.0$  Hz, 1H, H-11), 7.22 (t,  $^3J_{\text{H-14/H-13}} = 8.5$  Hz, 1H, H-14), 6.79 (d,  $^3J_{\text{H-13/H-14}} = 8.5$  Hz, 2H, H-13, H-13'), 6.06-5.93 (m, 2H,  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 5.34-5.26 (m, 2H,  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 3.75 (s, 6H, 2x  $\text{OCH}_3$ ), 2.48 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

## 5. Experimenteller Teil

$^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  = 201.3 (CO), 165.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 163.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 163.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 162.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 155.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 152.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 144.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 144.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 138.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 127.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 126.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 122.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 120.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 118.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 108.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 105.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 99.0 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 89.9 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 87.6 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 81.2 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 79.5 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 55.9 ( $\text{OCH}_3$ ), 24.7 ( $\text{CH}_3$ ).

IR(Film):  $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$  = 3339, 3182, 2840, 1933 (CO), 1716, 1595, 1552, 1459, 1282, 1177, 1105, 756, 706.

HRMS (ESI) berechnet für  $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_5\text{Ru}_1$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  611.0871, gefunden 611.0866.

## 5. Experimenteller Teil

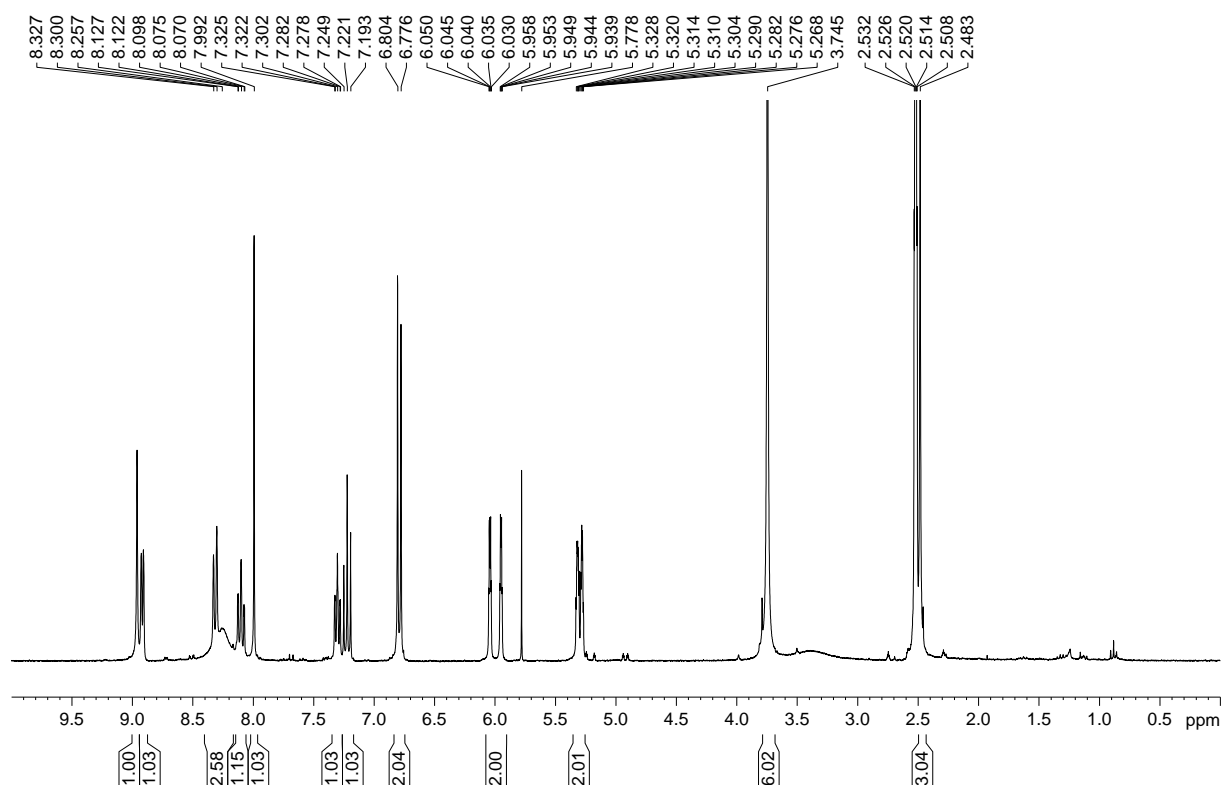


Abbildung 92.  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (300 MHz, 300 K) von **103** in  $\text{DMSO}-d_6$  aufgenommen.

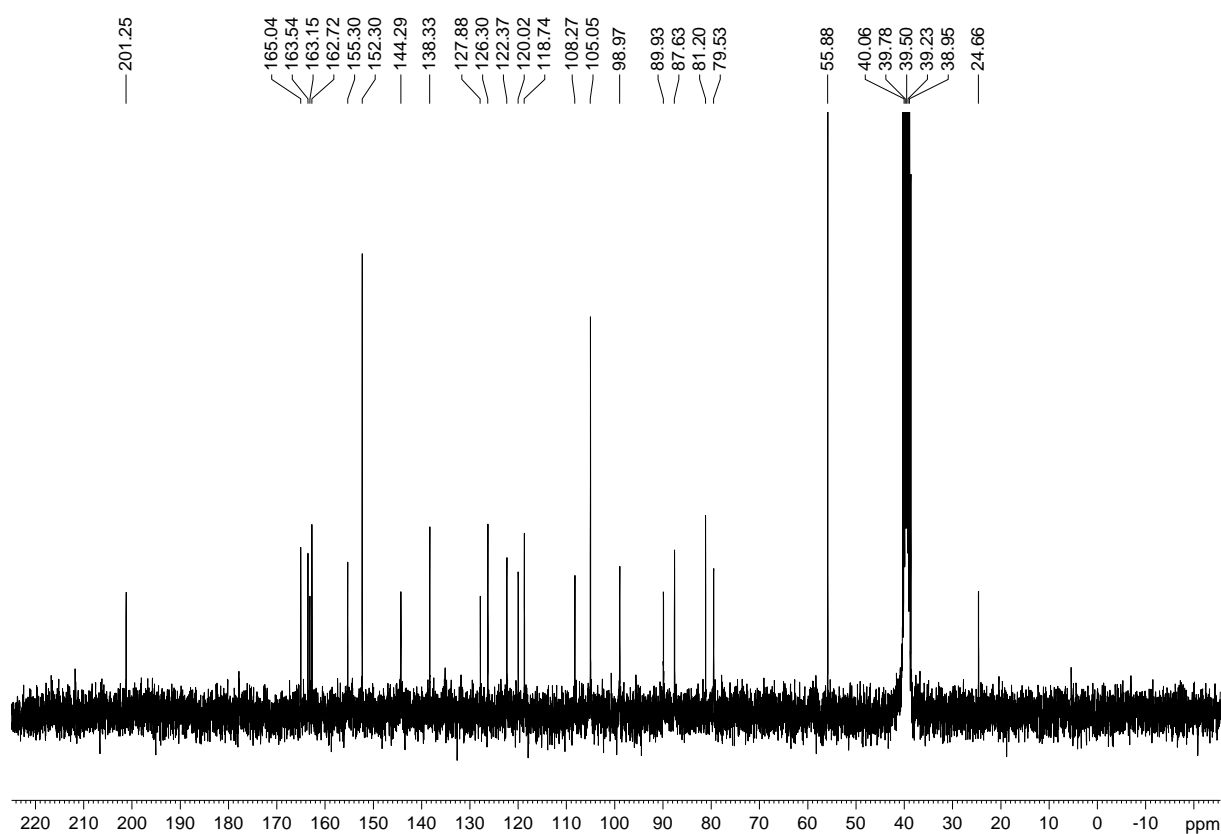
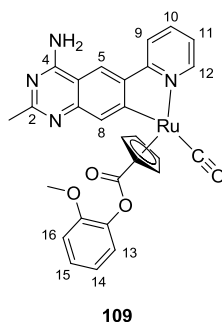


Abbildung 93.  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (75 MHz, 300 K) von **103** in  $\text{DMSO}-d_6$  aufgenommen.

## 5. Experimenteller Teil

### Darstellung von Rutheniumkomplex **109**:



**109.** 2-Methyl-6-(2-pyridyl)chinazolin-4-amin (**97**) (24 mg, 102  $\mu$ mol) und Halbsandwichkomplex **56** (56 mg, 121  $\mu$ mol) wurden in DMF (6 mL) gelöst. Die hellbraune Lösung wurde 17 min bei 80 °C im Mikrowellenreaktor erhitzt (75 W). Danach wurde die dunkelbraune Lösung auf 0 °C herabgekühlt und mit 4-Dimethylaminopyridin (61 mg, 499  $\mu$ mol), 2-Methoxyphenol (124 mg, 1.00 mmol) und EDCI (29 mg, 151  $\mu$ mol) versetzt. Das Eisbad wurde entfernt und die Lösung wurde 17 h bei 20 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit DCM (50 mL) verdünnt, die organische Phase mit ges. wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (50 mL), ges. wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (50 mL), Wasser (50 mL) und ges. wässriger  $\text{NaCl}$ -Lösung (50 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt ( $\text{SiO}_2$ , DCM/MeOH 50:1  $\rightarrow$  40:1  $\rightarrow$  20:1  $\rightarrow$  10:1). Die reinen Produktfraktionen wurden vereinigt und der Eluent unter vermindertem Druck entfernt. Nach Trocknen des Produkts im Vakuum wurden 17.0 mg des Rutheniumkomplexes als gelber Feststoff erhalten (29.3  $\mu$ mol, 29%).

$R_f = 0.13$  (DCM/MeOH 10:1).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 8.98$  (s, 1H, H-5), 8.88 (d,  $^3J_{\text{H-12/H-11}} = 5.0$  Hz, 1H, H-12), 8.32 (d,  $^3J_{\text{H-9/H-10}} = 8.6$  Hz, 1H, H-9), 8.31 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 8.10 (ddd,  $^3J_{\text{H-10/H-9}} = 8.2$  Hz,  $^3J_{\text{H-10/H-11}} = 7.7$  Hz,  $^4J_{\text{H-10/H-12}} = 1.1$  Hz, 1H, H-10), 7.99 (s, 1H, H-8), 7.37-7.20 (m, 2H, H-phenyl), 7.18-7.11 (m, 1H, H-phenyl), 6.98-6.85 (m, 2H, H-11, H-phenyl), 6.04-5.97 (m, 2H,  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 5.41-5.31 (m, 2H,  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 3.72 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.48 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

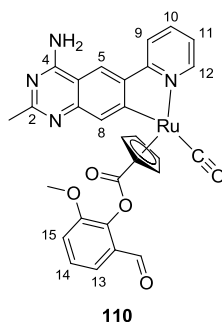
$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 201.4$  (CO), 165.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 163.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 163.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 162.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 155.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 151.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 144.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 139.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 138.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 126.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 122.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 122.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 120.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 120.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 118.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 112.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 108.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 96.7 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 89.7 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 88.0 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 81.6 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 81.0 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 55.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 24.6 ( $\text{CH}_3$ ).

IR(Film):  $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 3332, 3178, 1933$  (CO), 1715, 1628, 1594, 1551, 1495, 1459, 1412, 1367, 1282, 1255, 1196, 1167, 1103, 1015, 909, 818, 784, 750, 564, 511.

HRMS (ESI) berechnet für  $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_4\text{Ru}_1$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  581.0765, gefunden 581.0757.

## 5. Experimenteller Teil

### Darstellung von Rutheniumkomplex **110**:



**110.** 2-Methyl-6-(2-pyridyl)chinazolin-4-amin (**97**) (24 mg, 102  $\mu$ mol) und Halbsandwichkomplex **56** (56 mg, 121  $\mu$ mol) wurden in DMF (6 mL) gelöst. Die hellbraune Lösung wurde 10 min bei 85 °C im Mikrowellenreaktor erhitzt (75 W). Danach wurde die dunkelbraune Lösung auf 0 °C herabgekühlt und mit 4-Dimethylaminopyridin (61 mg, 49.9  $\mu$ mol), *o*-Vanillin (152 mg, 1.00 mmol) und EDCI (29 mg, 151  $\mu$ mol) versetzt. Das Eisbad wurde entfernt und die Lösung wurde 15 h bei 20 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit DCM (50 mL) verdünnt, die organische Phase mit ges. wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (50 mL), ges. wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (50 mL) und ges. wässriger NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch zunächst an Kieselgel (35 g SiO<sub>2</sub>, DCM/MeOH 40:1 → 30:1 → 20:1 → 15:1 → 10:1), danach an neutralem Aluminiumoxid (30 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, DCM/MeOH 50:1 → 40:1 → 30:1 → 20:1 → 15:1) gereinigt. Die reinen Produktfraktionen wurden vereinigt und der Eluent unter vermindertem Druck entfernt. Nach Trocknen des Produkts im Vakuum wurden 8.2 mg des Rutheniumkomplexes als gelber Feststoff erhalten (13.5  $\mu$ mol, 13%).

R<sub>f</sub> = 0.20 (DCM/MeOH 8:1).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 9.76 (s, 1H, CHO), 8.97 (s, 1H, H-5), 8.84 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-12/H-11</sub> = 5.5 Hz, 1H, H-12), 8.50 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 8.29 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-9/H-10</sub> = 8.2 Hz, 1H, H-9), 8.12-8.07 (m, 1H, H-10), 7.98 (s, 1H, H-8), 7.49 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H-13/H-14</sub> = 8.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-13/H-15</sub> = 1.5 Hz, 1H, H-13), 7.43 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-14/H-13</sub> = 7.8 Hz, 1H, H-14), 7.38 (dd, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, <sup>3</sup>J = 1.7 Hz, 1H, H-15), 7.32-7.27 (m, 1H, H-11), 6.11-6.04 (m, 2H,  $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>), 5.42-5.35 (m, 2H,  $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.48 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 201.2 (CO), 188.8 (CHO), 164.7 (C<sub>ar</sub>), 163.7 (C<sub>ar</sub>), 162.9 (C<sub>ar</sub>), 155.7 (C<sub>ar</sub>), 151.9 (C<sub>ar</sub>), 150.0 (C<sub>ar</sub>), 138.5 (C<sub>ar</sub>), 129.2 (C<sub>ar</sub>), 127.2 (C<sub>ar</sub>), 122.7 (C<sub>ar</sub>), 120.2 (C<sub>ar</sub>), 119.7 (C<sub>ar</sub>), 118.9 (C<sub>ar</sub>), 118.7 (C<sub>ar</sub>), 111.6 (C<sub>ar</sub>), 108.1 (C<sub>ar</sub>), 107.2 (C<sub>ar</sub>), 105.3 (C<sub>ar</sub>), 104.7 (C<sub>ar</sub>), 99.2 (C<sub>ar</sub>), 96.7 ( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>), 90.6 ( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>), 87.8 ( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>), 81.9 ( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>), 80.1 ( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>), 56.2 (OCH<sub>3</sub>), 22.5 (CH<sub>3</sub>).

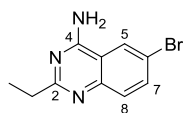
IR(Film):  $\tilde{\nu}$ (cm<sup>-1</sup>) = 3334, 3097, 2925, 2850, 1943 (CO), 1703, 1624, 1593, 1554, 1459, 1367, 1312, 1277, 1198, 1173, 1092, 1014, 911, 816, 781, 744, 562, 513.

HRMS (ESI) berechnet für C<sub>29</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Ru<sub>1</sub> (M+H)<sup>+</sup> 609.0714, gefunden 609.0704.



## 5. Experimenteller Teil

### Darstellung von 6-Brom-2-ethylchinazolin-4-amin (**106**):



**106**

**106.** 5-Brom-2-aminobenzonitril (**47**) (0.99 g, 5.00 mmol) und Ammoniumacetat (0.77 g, 10.0 mmol) wurden in Triethylorthopropionat (2.82 g, 16.0 mmol) suspendiert und zunächst 1 h, nach Zugabe von weiterem Ammoniumacetat (0.77 g, 10.0 mmol) noch 1 h auf 160 °C erhitzt. Während des Abkühlens auf Umgebungstemperatur verfestigte sich die gelbe Lösung. Der entstandene Feststoff wurde nach Zugabe von Wasser (20 mL) filtriert und mit Wasser und EtOH (je 10 mL) gewaschen. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel adsorbiert und per Säulenchromatographie gereinigt (45 g SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 50:1 → 40:1 → 20:1). Der Eluent wurde *in vacuo* entfernt und der weiße Feststoff im Vakuum getrocknet. Es wurden 0.37 g (1.46 mmol, 29%) erhalten.

R<sub>f</sub> = 0.32 (DCM/MeOH 10:1)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 8.48 (d, <sup>4</sup>J<sub>H-5/H-7</sub> = 2.2 Hz, 1H, H-5), 7.84 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H-7/H-8</sub> = 8.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-7/H-5</sub> = 2.2 Hz, 1H, H-7), 7.79 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.56 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-8/H-7</sub> = 8.9 Hz, 1H, H-8), 2.69 (q, <sup>3</sup>J<sub>CH<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub></sub> = 7.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.26 (t, <sup>3</sup>J<sub>CH<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub></sub> = 7.6 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

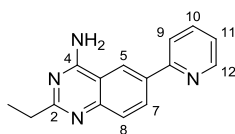
<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 161.0 (C<sub>ar</sub>), 135.5 (C<sub>ar</sub>), 129.3 (C<sub>ar</sub>), 128.4 (C<sub>ar</sub>), 125.8 (C<sub>ar</sub>), 123.6 (C<sub>ar</sub>), 116.5 (C<sub>ar</sub>), 114.1 (C<sub>ar</sub>), 108.6 (C<sub>ar</sub>), 32.1 (CH<sub>2</sub>), 12.4 (CH<sub>3</sub>).

IR(Film):  $\tilde{\nu}$ (cm<sup>-1</sup>) = 3270, 3091, 2972, 2873, 2800, 1669, 1555, 1500, 1462, 1418, 1385, 1391, 1289, 1234, 1126, 1070, 950, 877, 831, 793, 656, 596.

HRMS (ESI) berechnet für C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> 252.0131, gefunden 252.0133.

## 5. Experimenteller Teil

### Darstellung von 2-Ethyl-6-(2-pyridyl)chinazolin-4-amin (**107**):



107

**107.** 6-Brom-2-ethylchinazolin-4-amin (**106**) (0.25 g, 1.00 mmol) und 2-(Tri(*n*-butyl)stannyl)pyridin (0.44 g, 1.20 mmol) wurden in DMF (7 mL) gelöst und 1 h mit N<sub>2</sub> gespült bevor Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (116 mg, 0.10 mmol) hinzugefügt wurde. Die gelbe Lösung wurde auf 100 °C erhitzt. Nach 17 h wurde das Lösungsmittel der schwarzen Suspension unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel adsorbiert und per Säulenchromatographie gereinigt (48 g SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 50:1 → 40:1 → 20:1 → 15:1). Der Eluent wurde *in vacuo* entfernt und der gelbliche Feststoff am Vakuum getrocknet. Es wurden 0.19 g (1.11 mmol, 61%) erhalten.

R<sub>f</sub> = 0.26 (DCM/MeOH 10:1).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 8.91 (s, 1H, H-5), 8.72 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-12/H-11</sub> = 4.8 Hz, 1H, H-12), 8.52 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-7/H-8</sub> = 8.8 Hz, 1H, H-7), 8.14 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-8/H-7</sub> = 8.0 Hz, 1H, H-8), 8.20-8.14 (m, 1H, H-9), 8.02-7.95 (m, 1H, H-10), 7.99 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.22 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-8/H-7</sub> = 8.8 Hz, 1H, H-8), 7.45-7.39 (m, 1H, H-11), 2.72 (q, <sup>3</sup>J<sub>CH<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub></sub> = 7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.29 (t, <sup>3</sup>J<sub>CH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub></sub> = 7.6 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

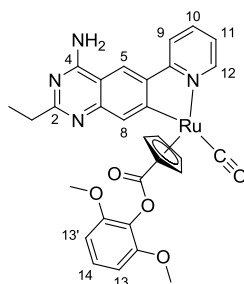
<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 162.3 (C<sub>ar</sub>), 149.5 (C<sub>ar</sub>), 137.2 (C<sub>ar</sub>), 134.6 (C<sub>ar</sub>), 134.5 (C<sub>ar</sub>), 130.9 (C<sub>ar</sub>), 130.5 (C<sub>ar</sub>), 130.3 (C<sub>ar</sub>), 122.6 (C<sub>ar</sub>), 121.5 (C<sub>ar</sub>), 120.3 (C<sub>ar</sub>), 112.6 (C<sub>ar</sub>), 32.0 (CH<sub>2</sub>), 12.4 (CH<sub>3</sub>).

IR(Film):  $\tilde{\nu}$ (cm<sup>-1</sup>) = 3300, 3099, 2973, 1661, 1622, 1552, 1505, 1462, 1435, 1388, 1364, 1295, 1227, 1156, 1120, 1052, 991, 949, 848, 808, 771, 725, 691, 593, 523, 439.

HRMS (ESI) berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> 251.1291, gefunden 251.1291.

## 5. Experimenteller Teil

### Darstellung von Rutheniumkomplex **108**:



**108**

**108.** 2-Ethyl-6-(2-pyridyl)chinazolin-4-amin (**107**) (25 mg, 100  $\mu$ mol) und Halbsandwichkomplex **105** (72 mg, 120  $\mu$ mol) wurden in DMF (6 mL) gelöst. Die gelbe Lösung wurde 17 min bei 80 °C im Mikrowellenreaktor erhitzt (65 W). Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und der Rückstand in DCM (50 mL) gelöst. Die organische Phase wurde mit ges. wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (50 mL), Wasser (50 mL) und ges. wässriger NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (20 g  $\text{SiO}_2$ , DCM/MeOH 50:1  $\rightarrow$  40:1  $\rightarrow$  30:1  $\rightarrow$  20:1  $\rightarrow$  15:1). Die reinen Produktfraktionen wurden vereinigt und der Eluent unter vermindertem Druck entfernt. Nach Trocknen des Produkts im Vakuum wurden 17 mg des Rutheniumkomplexes als gelber Feststoff erhalten (27.2  $\mu$ mol, 27%).

$R_f = 0.21$  (DCM/MeOH 10:1).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 8.98$  (s, 1H, H-5), 8.92 (d,  $^3J_{\text{H-12/H-11}} = 5.5$  Hz, 1H, H-12), 8.43 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 8.33 (d,  $^3J_{\text{H-9/H-10}} = 8.1$  Hz, 1H, H-9), 8.11 (ddd,  $^3J_{\text{H-10/H-9}} = 8.0$  Hz,  $^3J_{\text{H-10/H-11}} = 7.6$  Hz,  $^4J_{\text{H-10/H-12}} = 1.1$  Hz, 1H, H-10), 8.03 (s, 1H, H-8), 7.31 (ddd,  $^3J_{\text{H-11/H-10}} = 7.8$  Hz,  $^3J_{\text{H-11/H-12}} = 5.5$  Hz,  $^4J_{\text{H-11/H-9}} = 0.9$  Hz, 1H, H-11), 7.23 (t,  $^3J_{\text{H-14/H-13}} = 8.3$  Hz, 1H, H-14), 6.79 (d,  $^3J_{\text{H-13/H-14}} = 8.3$  Hz, 2H, H-13, H-13'), 6.08-5.93 (m, 2H,  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 5.37-5.26 (m, 2H,  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 3.74 (s, 6H, 2x  $\text{OCH}_3$ ), 2.77 (q,  $^3J_{\text{CH}_2/\text{CH}_3} = 7.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.31 (t,  $^3J_{\text{CH}_3/\text{CH}_2} = 7.6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 201.2$  (CO), 164.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 163.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 163.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 155.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 152.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 144.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 138.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 127.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 126.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 122.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 120.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 118.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 108.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 105.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 99.0 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 89.7 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 87.7 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 81.3 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 79.6 ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4$ ), 55.9 ( $\text{OCH}_3$ ), 30.7 ( $\text{CH}_2$ ), 12.1 ( $\text{CH}_3$ ).

IR(Film):  $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 3321, 3093, 2937, 1935$  (CO), 1716, 1593, 1551, 1457, 1406, 1364, 1300, 1257, 1176, 1104, 1018, 908, 815, 754, 704, 509, 423.

HRMS (ESI) berechnet für  $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_5\text{Ru}_1$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  625.1025, gefunden 625.1020.

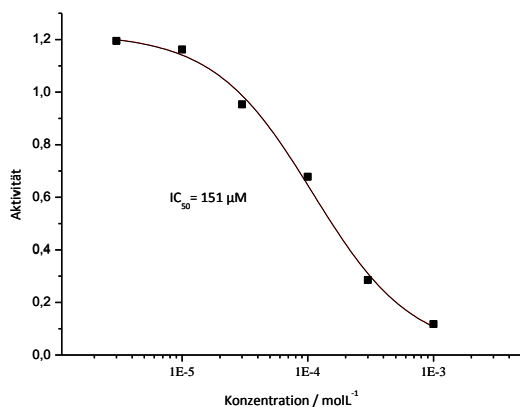
## 5.3 Enzymassays

### Bestimmung der $IC_{50}$ -Werte für MTH1

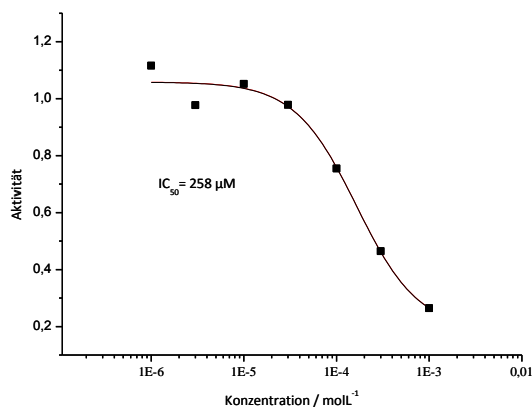
Zur Bestimmung der  $IC_{50}$ -Werte wurde ein literaturbekanntes Verfahren zur Aktivitätsbestimmung von MTH1 modifiziert.<sup>[171]</sup> Verschiedene Konzentrationen der zu untersuchenden Verbindungen gelöst in DMSO (6  $\mu$ L) wurden mit gereinigtem MTH1 (Endkonzentration 10 nM, 6  $\mu$ L) in Puffer (5 mM  $MgCl_2$  und 100 mM Tris-HCl (pH 8.5), 42  $\mu$ L) 30 min vorinkubiert. Nach Zugabe des Substrates 8-Oxo-dGTP (Endkonzentration 25  $\mu$ M, 6  $\mu$ L) wurde die Enzymreaktion bei 37 °C und 200 rpm 10 min inkubiert und danach durch Zugabe von eiskalter wässriger  $Na_2EDTA$ -Lösung (50 mM, 20  $\mu$ L) beendet. Aliquots (25  $\mu$ L) wurden auf eine RP-HPLC-Säule (*Purospher*<sup>®</sup> STAR RP-18e, 5  $\mu$ m, MERCK KGAA) in einem *Agilent 1200 Series*-System (AGILENT) injiziert und isokratisch eluiert (Eluent: 100 mM  $NaH_2PO_4$ -NaOH (pH 5.5)/MeOH 95:5, Flußrate: 1 mL/min). Die Retentionszeiten des Substrates (8-Oxo-dGTP, TRILINK BIOTECHNOLOGIES) und des Reaktionsproduktes (8-Oxo-dGMP, JENA BIOSCIENCE) wurden zuvor ermittelt. Die Quantifizierung des gebildeten 8-Oxo-dGMP erfolgte durch Integration des entsprechenden Signals im Chromatogramm (UV-Detektion bei 293 nm). Kontrollproben, die mit reinem DMSO (6  $\mu$ L) inkubiert wurden, dienten zur Bestimmung voller Enzymaktivität und zur Berechnung der Enzymaktivität bei den jeweiligen Inhibitorkonzentrationen. Die Aktivitäten wurden in Zwei- oder Vierfachmessungen bestimmt und die  $IC_{50}$ -Werte (Konzentration, bei der die Aktivität 50% der Kontrollprobe entspricht) aus den sigmoidalen Ausgleichskurven ermittelt.

Die Bestimmung der prozentualen Inhibierung verlief analog, jedoch wurde dabei der Quotient der Aktivität bei einer bestimmten Konzentration und der Aktivität der Kontrollprobe ermittelt.

Verbindung **38**:

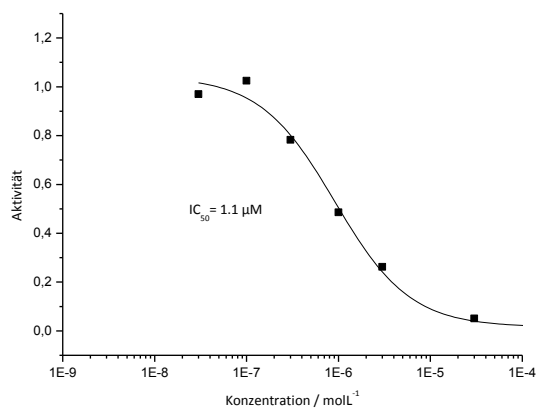


Verbindung **43**:

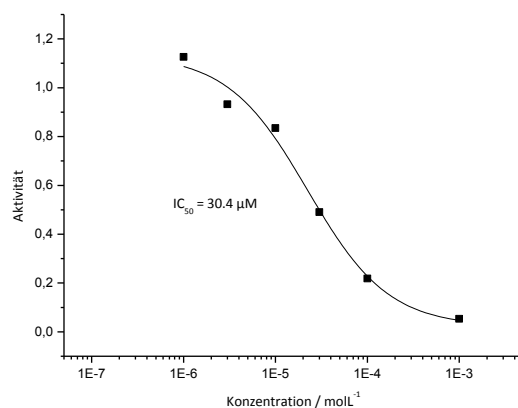


## 5. Experimenteller Teil

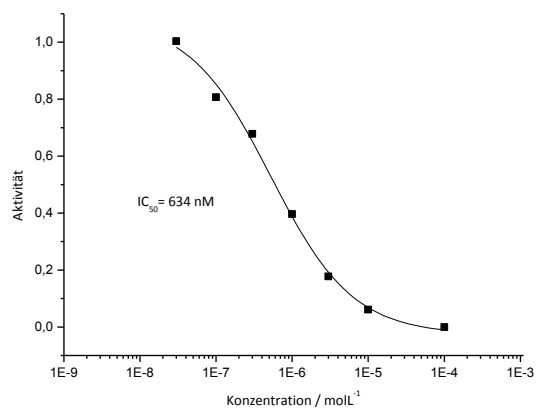
Verbindung **44**:



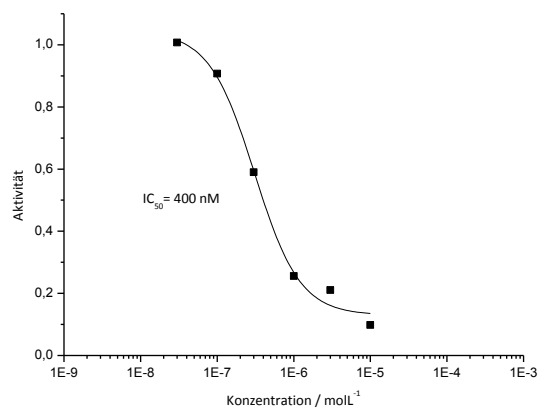
Verbindung **46**:



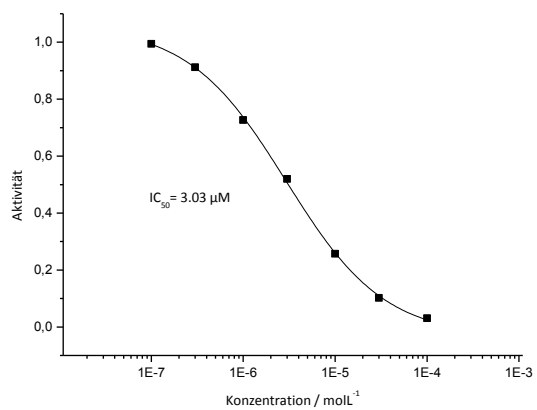
Verbindung **50**:



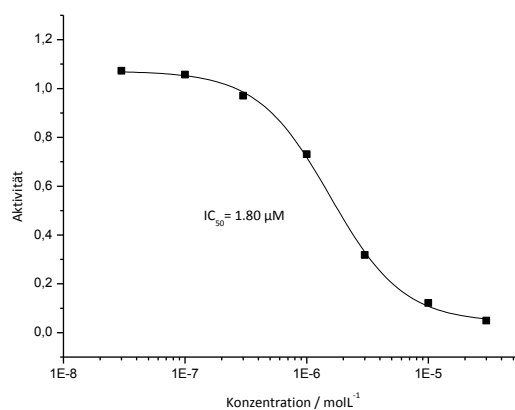
Verbindung **55**:



Verbindung **58**:

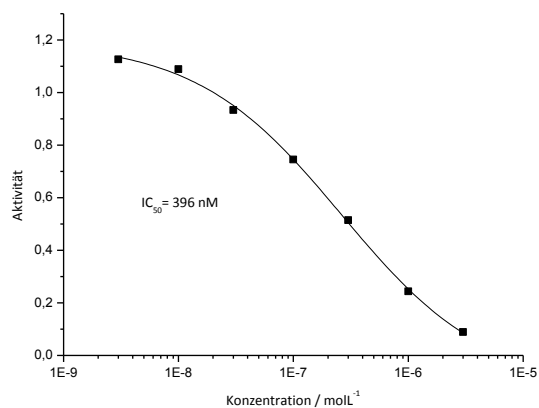


Verbindung **61**:

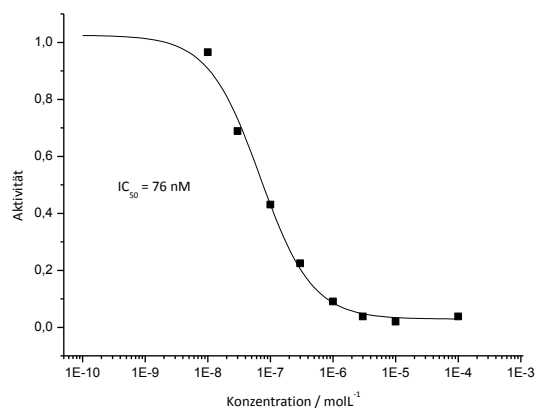


## 5. Experimenteller Teil

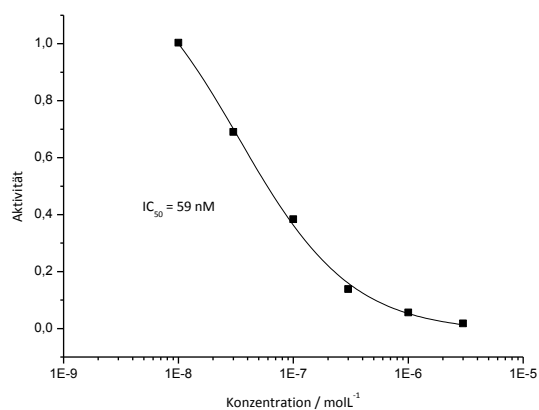
Verbindung **64**:



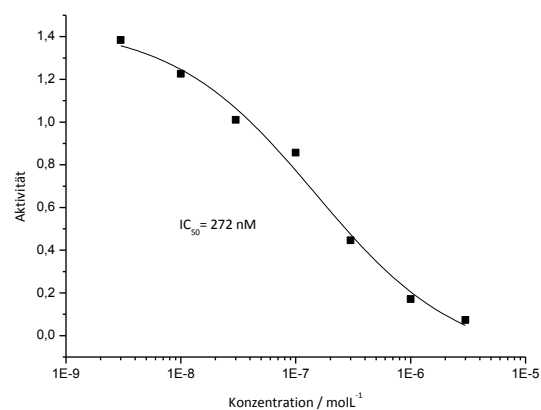
Verbindung **57**:



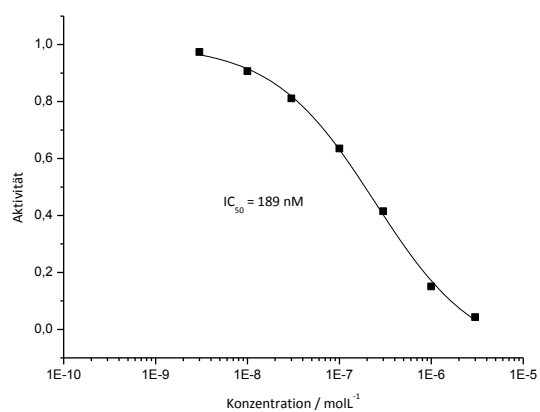
Verbindung **68**:



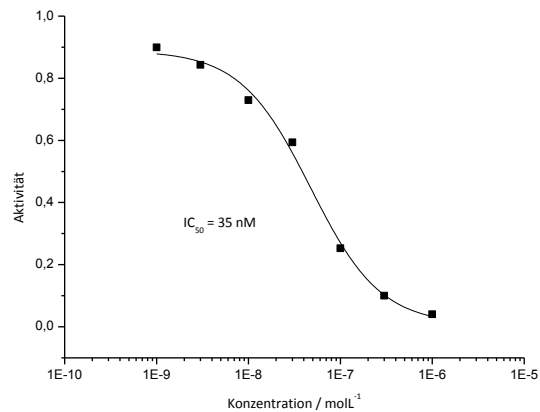
Verbindung **69**:



Verbindung **70**:

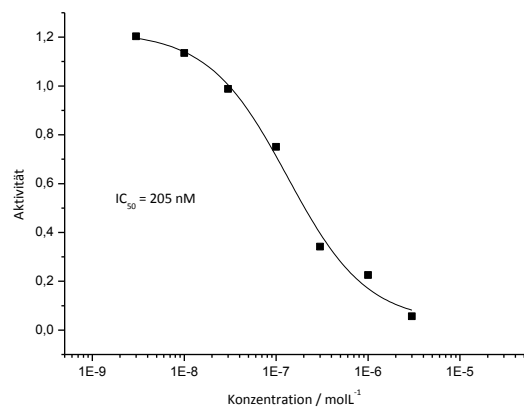


Verbindung **71**:

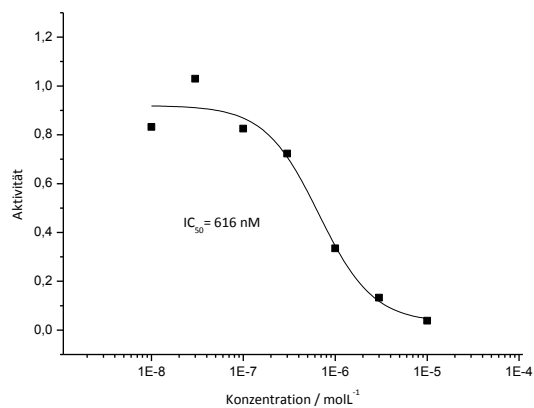


## 5. Experimenteller Teil

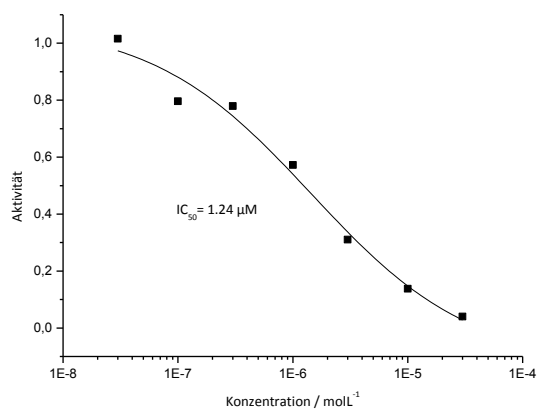
Verbindung **72**:



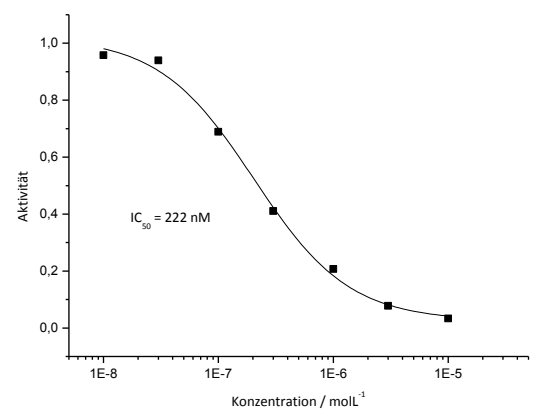
Verbindung **73**:



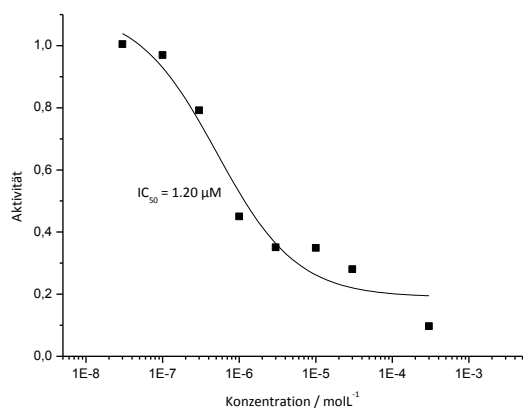
Verbindung **74**:



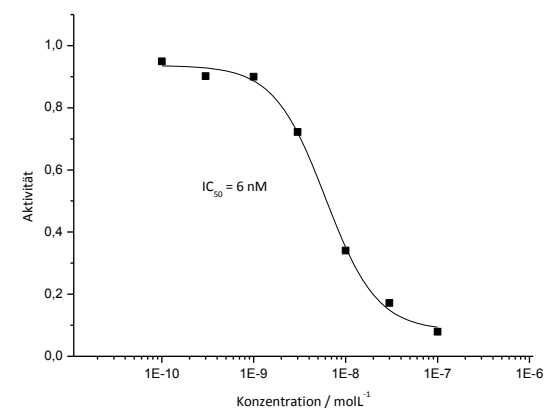
Verbindung **95**:



Verbindung **98**:

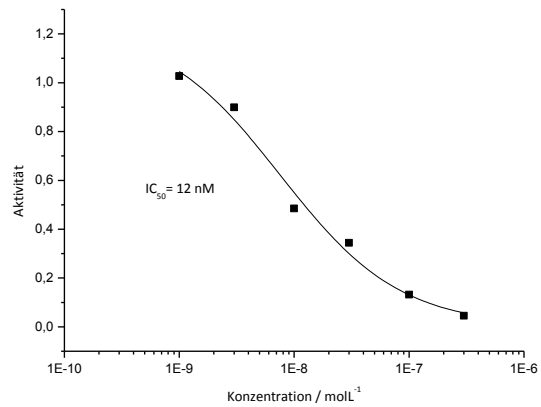


Verbindung **103**:

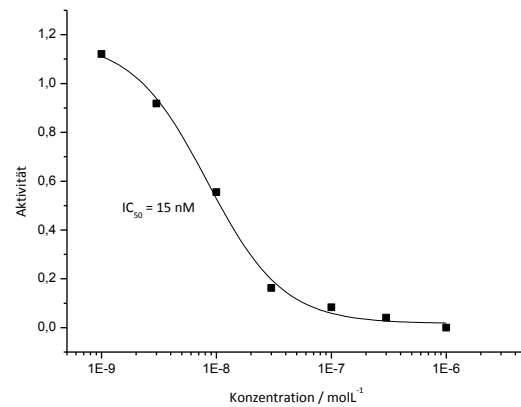


## 5. Experimenteller Teil

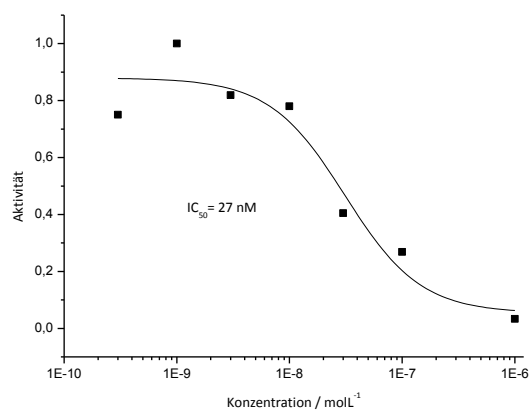
### Verbindung **108**:



### Verbindung **109**:



### Verbindung **110**:



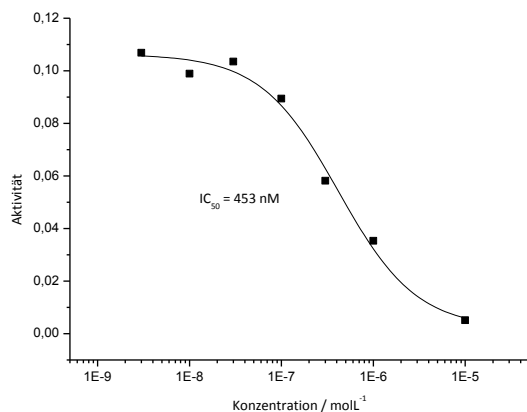


## 5. Experimenteller Teil

### Bestimmung der $IC_{50}$ -Werte für HIPK2

Verschiedene Konzentrationen der zu untersuchenden Verbindungen gelöst in DMSO (2.5  $\mu$ L, Endkonzentration 10%) wurden in 40 mM MOPS-NaOH, 50 mM  $Mg(OAc)_2$ , pH 7.0 in Anwesenheit von MBP (10  $\mu$ M) und humanem HIPK2 (2.2 nM) 30 min bei Raumtemperatur vorinkubiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ATP zu einer Endkonzentration von 2  $\mu$ M und etwa 0.1  $\mu$ Ci/ $\mu$ L  $[^{33}P]$ ATP (PERKIN ELMER) gestartet. Das Gesamtvolumen betrug dabei 25  $\mu$ L. Nach einer Inkubationszeit von 45 min bei Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Aufbringen von je 15  $\mu$ L der Reaktionslösung auf kreisrundes P81 Phosphozellulosepapier (Durchmesser 2.1 cm, WHATMAN) gestoppt. Nach dreimaligem Waschen mit 0.75%-iger Phosphorsäure-Lösung und einmaligem Waschen mit Aceton wurden diese getrocknet und in Szintillationsgefäße überführt. Szintillationsflüssigkeit (Rotiszint eco Plus, ROTH, 5 mL) wurde hinzugefügt und die Ereignisse pro Minute (CPM, *counts per minute*) mit einem *Beckmann Coulter*<sup>TM</sup> LS6500 Szintillationszähler gemessen. Der  $IC_{50}$ -Wert wurde mit Hilfe einer sigmoidalen Ausgleichskurve bestimmt und stellt die Inhibitorkonzentration dar, bei der der CPM-Wert 50% des CPM-Werts der Kontrollprobe beträgt, jeweils durch den CPM-Hintergrund korrigiert.

#### Verbindung **38**:

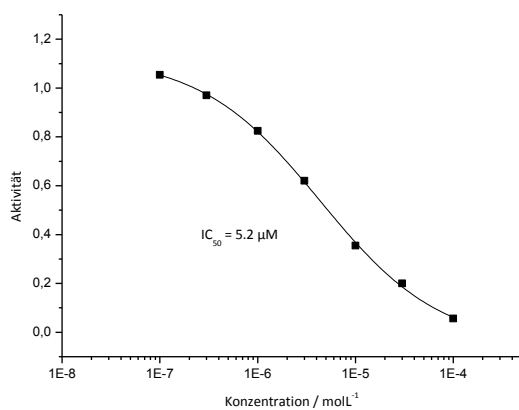


## 5. Experimenteller Teil

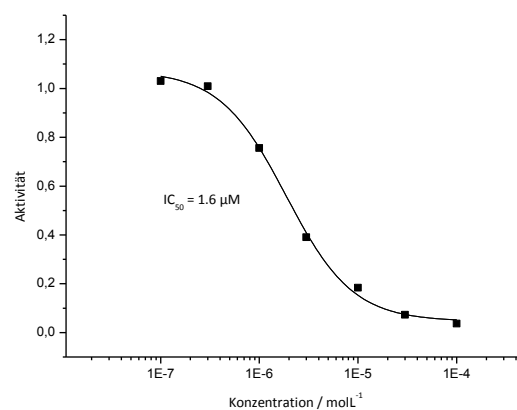
### Bestimmung der $IC_{50}$ -Werte für MNK2

Verschiedene Konzentrationen der zu untersuchenden Verbindungen gelöst in DMSO (2.5  $\mu$ L, Endkonzentration 10%) wurden in 40 mM MOPS-NaOH, 50 mM  $Mg(OAc)_2$ , pH 7.0 in Anwesenheit von MBP (20  $\mu$ M) und humanem MNK2 (27 nM) 30 min bei Raumtemperatur vorinkubiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ATP zu einer Endkonzentration von 2.5  $\mu$ M beziehungsweise 1  $\mu$ M und etwa 0.1  $\mu$ Ci/ $\mu$ L  $[^{33}P]$ ATP (PERKIN ELMER) gestartet. Das Gesamtvolumen betrug dabei 25  $\mu$ L. Nach einer Inkubationszeit von 35 min bei Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Aufbringen von je 17.5  $\mu$ L der Reaktionslösung auf kreisrundes P81 Phosphozellulosepapier (Durchmesser 2.1 cm, WHATMAN) gestoppt. Nach dreimaligem Waschen mit 0.75%-iger Phosphorsäure-Lösung und einmaligem Waschen mit Aceton wurden diese getrocknet und in Szintillationsgefäße überführt. Szintillationsflüssigkeit (Rotiszint eco Plus, ROTH, 5 mL) wurde hinzugefügt und die Ereignisse pro Minute (CPM, *counts per minute*) mit einem *Beckmann Coulter*<sup>TM</sup> LS6500 Szintillationszähler gemessen. Die  $IC_{50}$ -Werte wurden mit Hilfe von sigmoidalen Ausgleichskurven bestimmt und stellt die Inhibitorkonzentration dar, bei der der CPM-Wert 50% des CPM-Werts der Kontrollprobe beträgt, jeweils durch den CPM-Hintergrund korrigiert.

Verbindung **38**:



Verbindung **44**:



## 5. Experimenteller Teil

### Bestimmung der IC<sub>50</sub>-Werte für SRPK1

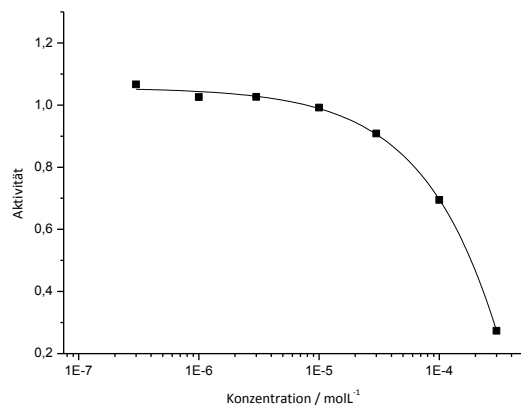
Verschiedene Konzentrationen der zu untersuchenden Verbindungen gelöst in DMSO (2.5 µL, Endkonzentration 10%) wurden in 40 mM MOPS-NaOH, 50 mM Mg(OAc)<sub>2</sub>, pH 7.0 in Anwesenheit von MBP (27 µM) und humanem SRPK1 (13.4 nM) 30 min bei Raumtemperatur vorinkubiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ATP zu einer Endkonzentration von 2.5 µM und etwa 0.1 µCi/µL [<sup>33</sup>P]ATP (PERKIN ELMER) gestartet. Das Gesamtvolumen betrug dabei 25 µL. Nach einer Inkubationszeit von 30 min bei Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Aufbringen von je 15 µL der Reaktionslösung auf kreisrundes P81 Phosphozellulosepapier (Durchmesser 2.1 cm, WHATMAN) gestoppt. Nach dreimaligem Waschen mit 0.75%-iger Phosphorsäure-Lösung und einmaligem Waschen mit Aceton wurden diese getrocknet und in Szintillationsgefäße überführt. Szintillationsflüssigkeit (Rotiszint eco Plus, ROTH, 5 mL) wurde hinzugefügt und die Ereignisse pro Minute (CPM, *counts per minute*) mit einem *Beckmann Coulter*<sup>TM</sup> LS6500 Szintillationszähler gemessen.

## 5. Experimenteller Teil

### Bestimmung der $IC_{50}$ -Werte für Pim2

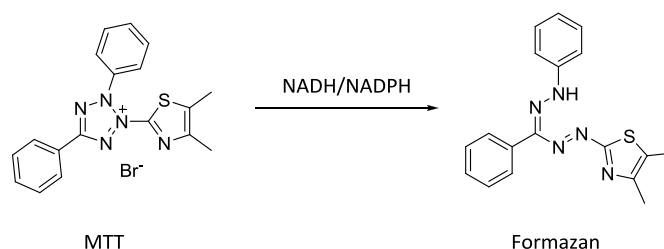
Verschiedene Konzentrationen der zu untersuchenden Verbindungen gelöst in DMSO (2.5  $\mu$ L, Endkonzentration 10%) wurden in 40 mM MOPS-NaOH, 50 mM  $Mg(OAc)_2$ , pH 7.0 in Anwesenheit von P70 S6 (50  $\mu$ M) und humanem Pim2 (29.2 nM) 30 min bei Raumtemperatur vorinkubiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ATP zu einer Endkonzentration von 1  $\mu$ M und etwa 0.1  $\mu$ Ci/ $\mu$ L  $[^{33}P]$ ATP (PERKIN ELMER) gestartet. Das Gesamtvolumen betrug dabei 25  $\mu$ L. Nach einer Inkubationszeit von 30 min bei Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Aufbringen von je 20  $\mu$ L der Reaktionslösung auf kreisrundes P81 Phosphozellulosepapier (Durchmesser 2.1 cm, WHATMAN) gestoppt. Nach dreimaligem Waschen mit 0.75%-iger Phosphorsäure-Lösung und einmaligem Waschen mit Aceton wurden diese getrocknet und in Szintillationsgefäße überführt. Szintillationsflüssigkeit (Rotiszint eco Plus, ROTH, 5 mL) wurde hinzugefügt und die Ereignisse pro Minute (CPM, *counts per minute*) mit einem *Beckmann Coulter*<sup>TM</sup> LS6500 Szintillationszähler gemessen.

Verbindung **103**:



### 5.4 Bestimmung der Zytotoxizität und Photozytotoxizität

Die Bestimmung der Zytotoxizität und photoinduzierten Zytotoxizität für die Verbindungen **36** und **38** wurden von ANJA LUDEWIG durchgeführt. Das Verfahren wird in ihrer Masterarbeit detailliert beschrieben.<sup>[197]</sup> Um die Überlebensrate von Zellen nach der Behandlung mit zytotoxischen Verbindungen zu bestimmen, ist der MTT-Test ein häufig angewendetes Verfahren. Er beruht auf der Reduktion des Tetrazoliumsalzes Methylthiazoltetrazoliumbromid (MTT) durch die in den Zellen vorliegenden Reduktionsäquivalente NADH und NADPH. Sie werden durch Stoffwechselvorgänge der Zellen gebildet und stehen damit in direktem Zusammenhang mit der Zellvitalität. Die Bildung des unlöslichen, blau-violetten Formazans auf dem wasserlöslichen, gelben MTT erlaubt die spektrophotometrische Auswertung und die Farbintensität ist proportional zur Anzahl metabolisch aktiver Zellen (Abbildung 94).



**Abbildung 94.** Reduktion des wasserlöslichen, gelben MTTs durch intrazelluläres NADH/NADPH zum unlöslichen, blau-violetten Formazan.

Nach Kultivierung der HeLa-Zellen in 96-Well Platten konnten diese mit der Testverbindung inkubiert werden. Dazu wurden 10 mM DMSO-Stammlösungen der Verbindungen mit Zellkulturmedium auf die doppelten Endkonzentrationen (20 µM bei der Bestimmung der Photozytotoxizität) verdünnt, der Endgehalt von DMSO sollte 2% betragen. Vierundzwanzig Stunden nach Ansetzen der Mikrotiterplatte wurden 100 µL der zuvor hergestellten Verdünnung zu den 100 µL Medium in den Wells pipettiert. Die Testverbindung lag demnach in der gewünschten Endkonzentration vor (10 µM bei der Bestimmung der Photozytotoxizität) und der DMSO-Gehalt betrug 1%. Die Anwesenheit von DMSO erhöht die Löslichkeit der Testverbindungen und erleichtert deren Aufnahme in die Zellen. Zur Kontrolle wurde ein Teil der Wells mit Zellkulturmedium (versetzt mit 2% DMSO) befüllt. Bei der Bestimmung der photoinduzierten Zytotoxizität erfolgte die Belichtung bestimmter Wells nach einer Inkubationszeit von 1 h mit einem NEWPORT-System mit Xenon-Bogenlampe (200 W) und einem Ordnungsfiler mit unterer Transmissionsgrenze von 330 nm für 15 min. Der MTT-Test wurde 24 h nach Zugabe der Testsubstanz durchgeführt. MTT wurde in Phosphatpuffer gelöst (0.5% (w/v)) und mit Zellkulturmedium 1:11 verdünnt. Das Medium wurde aus den Wells entfernt und durch 200 µL des MTT-haltigen Mediums ersetzt. Um den Hintergrund zu ermitteln, wurden Wells ohne Zellen ebenfalls mit 200 µL befüllt. Nach 3 h Inkubation im Brutschrank wurden 155 µL der MTT-Medium-Lösung aus den Wells entfernt und durch 90 µL DMSO ersetzt. Das DMSO löst das gebildete Formazan, zerstört die Zellen

## 5. Experimenteller Teil

und sorgt für die gleichmäßige Verteilung der Farblösung in den Wells. Dieser Vorgang wird durch Inkubation der Zellen bei 37 °C und 150 rpm für 10 min unterstützt. Danach kann die Messung der Absorption ( $OD_{535\text{ nm}}$ ) photometrisch bei einer Wellenlänge von 535 nm erfolgen, unmittelbar vor der Messung wurde die Platte 2 s geschüttelt. Der Messhintergrund wurde aus dem Mittelwert der Absorptionen der Hintergrundwells bestimmt und von den restlichen Absorptionen abgezogen. Die Bestimmung der Zellüberlebensrate erfolgte nach folgender Gleichung:

$$\text{Überlebende Zellen (\%)} = \frac{(\emptyset OD_{535\text{ nm}} \text{ behandelte Wells} - \text{Hintergrund}) \times 100}{(\emptyset OD_{535\text{ nm}} \text{ unbehandelte Wells} - \text{Hintergrund})}$$

Die Messungen erfolgten in einer Doppelbestimmung.

Zytotoxizitätsmessung von Verbindung **38**:

Konzentration / $\mu\text{M}$	1. Messwert	2. Messwert	Mittelwert	Standardabweichung
30	72,65	74,99	73,82	1,65
10	90,62	88,88	89,75	1,23
3	100,13	106,44	103,29	4,47
1	103,79	104,37	104,08	0,41
0.3	110,80	104,80	107,80	4,25
0.1	103,39	107,91	105,65	3,20

Photozytotoxizitätsmessung von Verbindung **36** und **38**:

belichtet	1. Messwert	2. Messwert	Mittelwert	Standardabweichung
<b>38</b>	82,12	93,48	87,80	8,03336132
<b>36</b>	58,13	47,69	52,91	7,38545292
DMSO	100,00	100,00	100,00	0
unbelichtet	1. Messwert	2. Messwert	Mittelwert	Standardabweichung
<b>38</b>	90,81	97,61	94,21	4,81503703
<b>36</b>	1,42	0,71	1,06	0,50386065
DMSO	98,73	95,10	96,91	2,56286991

### 5.5 Singulett-Sauerstoff-Messung

Die Bestimmung der Singulett-Sauerstoff-Produktion von **36** wurde von KATHRIN WÄHLER nach einer Methode von KRALJIĆ und EL MOSHNI bestimmt.<sup>[198]</sup> *N,N*-Dimethyl-*p*-nitrosoanilin (RNO, 500 µm) und Imidazol (80mm) wurden in PBS-Puffer gelöst. **36** wurde als DMSO-Lösung (1 mm) verwendet. RNO (10 µL), Imidazol (10 µL), **36** (5 µL) und ein Gemisch aus PBS-Puffer/DMSO (75 µL, 1:1.5) wurden in eine 96-Lochplatte pipettiert. Die Singulett-Sauerstoff-Produktion in Abhängigkeit von Licht wurde getestet, indem das Absorptionsmaximum ( $A_{\max}$ ) von RNO bei 440nm vor und nach der Belichtung gemessen wurde (6-fache Messung). Die Belichtungsdauer betrug 30 min und als Lichtquelle wurde ein LED Reflektor (MEGAMAN, PAR16 GU10 LR0707-SP) ohne Filter verwendet. Als Kontrolle wurde **36** ohne Belichtung gemessen. Die relative Singulett-Sauerstoff-Produktion wurde hierbei als negative Differenz der Absorption vor und nach Belichtung bestimmt.

Verbindung **36** ohne Belichtung:

$A_{\max, \text{vorher}}$	$A_{\max, \text{nachher}}$	negative Differenz	Mittelwert	Standardabweichung
0,4136	0,4629	-0,0493	-0,02755	0,0218
0,3616	0,3715	-0,0099		
0,4046	0,4109	-0,0063		
0,3772	0,3985	-0,0213		
0,3944	0,4132	-0,0188		
0,3993	0,4590	-0,0597		

Verbindung **36** nach Belichtung (LED Reflektor ohne Filter, 30 min):

$A_{\max, \text{vorher}}$	$A_{\max, \text{nachher}}$	negative Differenz	Mittelwert	Standardabweichung
0,3976	0,3764	0,0212	0,0385	0,0099
0,4159	0,3716	0,0443		
0,4063	0,3631	0,0432		
0,3910	0,3734	0,0176		
0,4100	0,3655	0,0445		
0,4204	0,3811	0,0393		

### 5.6 Kristallstrukturanalyse

Einkristalle von Verbindung **36** wurden durch langsame Diffusion von Diethylether in Chloroform bei 4 °C erhalten. Die Aufnahme der Daten erfolgte bei 100 K an einem STOE IPDS 2T-Gerät (*STOE IPDS-2 Software*). Es wurde ein Standardgraphitmonochromator (Mo-K $\alpha$  = 71.073 pm) verwendet. Die Korrektur der Daten bezüglich Absorptionseffekten erfolgte semi-empirisch von Reflexäquivalenten. Die Lösung und Verfeinerung der Struktur erfolgte unter Verwendung direkter Methoden durch *SIR-92*<sup>[199]</sup> beziehungsweise *SHELX-97*<sup>[200]</sup>. Die Aufnahme der Daten, Strukturlösung und –verfeinerung wurde von DR. KLAUS HARMS durchgeführt.



### 5.7 Proteinkristallisation

#### MTH1-Expression und Aufreinigung

Die Proteinexpression und Aufreinigung wurde von KATJA KRÄLING durchgeführt. Das Plasmid, das das humane MTH1-Protein (NUDT1) kodiert, wurde uns freundlicherweise von Dr. Pär Nordlund, Stockholm University, Department of Biochemistry and Biophysics, Sweden (SGC Stockholm Klon) zur Verfügung gestellt. Das Protein wurde in einem pET-28a-Vektor in E.Coli BL21(DE3)pLysS (NOVAGEN) als N-terminales spaltbares His<sub>6</sub>-Tag Fusionsprotein mit einer Thrombin Spaltstelle exprimiert. Die Zellen wurden bei 37 °C bis zu einer O.D. = 0.3 kultiviert, dann wurde die Temperatur auf 18 °C verringert. Bei einer O.D. = 0.6 wurde die Proteinexpression durch 1 mM IPTG über Nacht induziert. Die Zellen wurden durch Zentrifugation vom Überstand getrennt in 100 mM HEPES pH 8.0, 500 mM NaCl, 10% Glycerin, 10 mM Imidazol, 0.5 mM TCEP\*HCl mit zugesetzten Complete Protease Inhibitor Tabletten (ROCHE) resuspendiert und bei 4 °C durch Ultraschall lysiert. Der Überstand wurde mittels Affinitätschromatographie durch eine Ni-NTA Agarose-Säule (QIAGEN) gereinigt. Die Eluierung erfolgte dabei mit einem Imidazolgradientent (25 – 250 mM) in 20 mM Tris-HCl pH 7.4, 250 mM NaCl, 10% Glycerin, 0.5 mM TCEP\*HCl. Der His-Tag wurde per Thrombin-Verdau abgespalten. Die weiteren Aufreinigungsschritte umfassten eine weitere Ni-NTA-Affinitätssäule, eine Mono-Q-Säule (GE HEALTHCARE) und eine Superdex 200-Säule. Dazu wurde das Protein in 50 mM HEPES pH 7.5 auf die Mono-Q-Säule aufgebracht und mit einem linearen Gradienten NaCl (0 – 1 mM) in 50 mM HEPES pH 7.5 eluiert, die Größenausschlusschromatographie erfolgte mit 20 mM Tris-HCl pH 7.4, 250 mM NaCl, 10% Glycerin, 0.5 mM TCEP\*HCl. Das Protein wurde nach einem Puffertausch zu 20 mM Tris-HCl pH 7.4, 250 mM NaCl, 5% Glycerin, 2 mM DTT für Kristallisationszwecke auf eine Konzentration von 9 mg/mL gebracht.

#### Kristallisation und Datensammlungen

Die Kristallisationsexperimente und Inkubation wurde von KATJA KRÄLING durchgeführt, die Messung von DR. HOLGER STEUBER.

Verbindung **38**/MTH1: Apo-Kristalle von MTH1 wurden nach zwei bis drei Tagen bei 18 °C durch die *hanging drop*-Methode erhalten. Dafür wurden 1.5 µL der Proteinlösung und 1.5 µL der Kristallisationslösung (26% PEG 6000, 100 mM NaOAc\*3H<sub>2</sub>O pH 4.0 und 100 mM Li<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) gemischt. Die erhaltenen Apo-Kristalle wurden mit racemischem **38** als Feststoff versetzt und drei Tage inkubiert. Die Kristalle wurden in flüssigem Stickstoff gefroren und an Bessy II (Helmholtz-Zentrum Berlin, Deutschland), Beamline 14.1 vermessen.<sup>[201]</sup>

Verbindung **103**/MTH1: Kristalle wurden nach einem Tag bei 18 °C durch die *hanging drop*-Methode erhalten. Eine 10 mM Stammlösung von racemischem **103** in DMSO wurde zur Proteinlösung gegeben (Endkonzentration: 1 mM) Nach einer Stunde Inkubation wurden 2 µL

## 5. Experimenteller Teil

der Proteinlösung und 2  $\mu\text{L}$  der Kristallisationslösung (26% PEG 6000, 100 mM NaOAc $\cdot$ 3H $_2$ O pH 4.0 und 100 mM Li $_2$ SO $_4$ ) gemischt. Die Kristalle wurden in flüssigem Stickstoff gefroren und an Bessy II (Helmholtz-Zentrum Berlin, Deutschland), Beamline 14.1 vermessen.<sup>[201]</sup>

### Strukturbestimmung und Verfeinerung

Die Strukturbestimmung und Verfeinerung erfolgte durch DR. HOLGER STEUBER. Für die Prozessierung und Skalierung der Daten wurde das Programm *XDS* verwendet.<sup>[202]</sup> Die Strukturaufklärung erfolgte unter Verwendung des Programms *Phaser*<sup>[203]</sup> durchgeführt in *Phenix*<sup>[204]</sup> durch molekularen Ersatz mit den Proteinkoordinaten von humanen MTH1 (pdb: 3ZR1)<sup>[117]</sup> als Suchmodell. Die Verfeinerung wurde durch wiederholte Zyklen manueller Rekonstruktionen des Ursprungsmodells unter Verwendung von *Coot*<sup>[205]</sup> durchgeführt und die kristallographische Verfeinerung unter Verwendung des Programms *phenix.refine*. Das endgültige Modell wurde durch *PROCHECK*<sup>[206]</sup> validiert.

**Tabelle 8.** Kristallographische Daten und Verfeinerungsstatistiken für **38/MTH1**.

<b>Datensammlung und -prozessierung</b>	
Anzahl der vermessenen Kristalle	1
Wellenlänge [Å]	0.91841
Raumgruppe	P 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
Konstanten der Einheitszelle	
a, b, c [Å]	58.94, 68.6, 80.49
$\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ [°]	
Matthews-Koeffizient [Å <sup>3</sup> /Da]	2.27
Solvensgehalt [%]	45.72
<b>Diffraktionsdaten</b>	
Auflösungsbereich[Å]	52.2 – 2.84 (3.0-2.84)
Zahl unabhängiger Reflexe	8115 (1155)
R(I) <sub>sym</sub> [%]	14.7 (64.1)
Vollständigkeit [%]	100 (100)
Redundanz	8.0 (8.2)
I/ $\sigma$ (I)	15.4 (4.4)
<b>Verfeinerung</b>	
Auflösungsbereich [Å]	44.7 – 2.84
Zahl der Reflexe (Arbeits-Set/Test-Set)	7707 / 372
Finale R-Werte für R <sub>work</sub> /R <sub>free</sub> [%]	24.3 / 28.8
Aminosäuren	308
Inhibitoratome	48
<b>RMSDs</b>	
Bindungen [Å]	0.006
Winkel [°]	1.314

## 5. Experimenteller Teil

### Ramachandran-Diagramm

Reste in den günstigsten Bereichen [%]	90.3
Reste in zusätzlich erlaubten Bereichen [%]	9.7
Reste in großzügig erlaubten Bereichen [%]	-

### B-Faktoren [ $\text{\AA}^2$ ]

Protein	47.3
Inhibitor	58.8

**Tabelle 9.** Kristallographische Daten und Verfeinerungsstatistiken für **103**/MTH1 (PDB Eintrag 3WHW).

### Datensammlung und -prozessierung

Anzahl der vermessenen Kristalle	1
Wellenlänge [ $\text{\AA}$ ]	0.91841
Raumgruppe	P 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
Konstanten der Einheitszelle	
a, b, c [ $\text{\AA}$ ]	59.76, 67.65, 79.54
$\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ [ $^\circ$ ]	90, 90, 90
Matthews-Koeffizient [ $\text{\AA}^3/\text{Da}$ ]	2.21
Solvensgehalt [%]	44.2

### Diffraktionsdaten

Auflösungsbereich [ $\text{\AA}$ ]	25.0 – 2.70 (2.90-2.70)
Zahl unabhängiger Reflexe	9264 (1737)
$R(I)_{\text{sym}}$ [%]	16.0 (63.3)
Vollständigkeit [%]	99.6 (99.0)
Redundanz	5.8 (5.7)
$I/\sigma(I)$	10.62 (3.0)

### Verfeinerung

Auflösungsbereich [ $\text{\AA}$ ]	25.0 – 2.70
Zahl der Reflexe (Arbeits-Set/Test-Set)	8800 / 464
Finale R-Werte für $R_{\text{work}}/R_{\text{free}}$ [%]	21.5 / 26.6
Aminosäuren	308
Inhibitoratome	78
Wassermoleküle	34
Sulfationen	7

### RMSDs

Bindungen [ $\text{\AA}$ ]	0.0085
Winkel [ $^\circ$ ]	1.280

### Ramachandran-Diagramm

Reste in den günstigsten Bereichen [%]	89.6
Reste in zusätzlich erlaubten Bereichen [%]	10.4
Reste in großzügig erlaubten Bereichen [%]	-

## 5. Experimenteller Teil

---

<b>B-Faktoren [<math>\text{\AA}^2</math>]</b>	
Protein	51.9
Inhibitor	58.9
Wassermoleküle	33.4
Sulfationen	99.8

---

## 5. Experimenteller Teil

## Literaturverzeichnis

- [1] C. Orvig, M. J. Abrams, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2201–4.
- [2] P. J. Sadler, in *Adv. Inorg. Chem.* (Ed.: A.G.S.B.T.-A. in I. Chemistry), Academic Press, **1991**, pp. 1–48.
- [3] P. Ehrlich, P. Karrer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1915**, *48*, 1634–1644.
- [4] K. L. Haas, K. J. Franz, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4921–60.
- [5] P. C. Bruijninx, P. J. Sadler, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, *12*, 197–206.
- [6] P. Caravan, in *Wiley Encyclopedia of Chemical Biology*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, **2007**, pp. 1–14.
- [7] N. Johnsson, K. Johnsson, *ACS Chem. Biol.* **2007**, *2*, 31–8.
- [8] E. M. Boon, J. L. Kisko, J. K. Barton, in *Redox Cell Biology and Genetics Part B* (Ed.: L.P.B.T.-M. in E. Chandan K. Sen), Academic Press, **2002**, pp. 506–522.
- [9] A. J. Amoroso, R. J. Arthur, M. P. Coogan, J. B. Court, V. Fernández-Moreira, A. J. Hayes, D. Lloyd, C. Millet, S. J. A. Pope, *New J. Chem.* **2008**, *32*, 1097.
- [10] M. Yu, Q. Zhao, L. Shi, F. Li, Z. Zhou, H. Yang, T. Yi, C. Huang, *Chem. Commun.* **2008**, 2115–7.
- [11] D.-L. Ma, W.-L. Wong, W.-H. Chung, F.-Y. Chan, P.-K. So, T.-S. Lai, Z.-Y. Zhou, Y.-C. Leung, K.-Y. Wong, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3735–9.
- [12] W. Kuhn, *Angew.Chem., Int. Ed.* **1990**, *29*, 1–19.
- [13] J. A. Peters, J. Huskens, D. J. Raber, *Prog. Nucl. Mag. Res. Sp.* **1996**, *28*, 283–350.
- [14] M. Schaefer, *Metal-based drugs* **1997**, *4*, 159–71.
- [15] D. L. Parker, J. S. Tsuruda, K. C. Goodrich, A. L. Alexander, H. R. Buswell, *Invest. Radiol.* **1998**, *33*, 560–572.
- [16] É. Tóth, L. Burai, E. Brücher, A. E. Merbach, *Dalton Trans.* **1997**, 1587–1594.
- [17] S. Aime, D. Delli Castelli, E. Terreno, *Angew.Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4334–6.
- [18] S. Zhang, K. Wu, A. D. Sherry, *Angew.Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 3192–3194.
- [19] S. Aime, M. Botta, E. Gianolio, E. Terreno, *Angew.Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 747–750.

- [20] C. Carrera, G. Digilio, S. Baroni, D. Burgio, S. Consol, F. Fedeli, D. Longo, A. Mortillaro, S. Aime, *Dalton Trans.* **2007**, 4980–7.
- [21] Z. Guo, P. J. Sadler, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, 38, 1512–1531.
- [22] S. M. Rocklage, W. P. Cacheris, S. C. Quay, F. E. Hahn, K. N. Raymond, *Inorg. Chem.* **1989**, 28, 477–485.
- [23] B. Gallez, G. Bacic, H. M. Swartz, *Magnet. Reson. Med.* **1996**, 35, 14–19.
- [24] I. Berry, S. Benderbous, J.-P. Ranjeva, D. Gracia-Meavilla, C. Manelfe, D. Le Bihan, *Magnet. Reson. Med.* **1996**, 36, 415–419.
- [25] O. Yu, I. J. Namer, J. Steibel, B. Eclancher, P. Poulet, J. Chambron, *MAGMA* **1995**, 3, 169–172.
- [26] R. Herbert, W. Kulke, R. T. Shepherd, *Postgrad. Med. J.* **1965**, 41, 656–662.
- [27] P. Richards, W. D. Tucker, S. C. Srivastava, *Int. J. Appl. Radiat. Is.* **1982**, 33, 793–799.
- [28] P. J. Sadler, in *Wiley Encyclopedia of Chemical Biology*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, **2007**, pp. 1–47.
- [29] P. F. Sharp, F. W. Smith, H. G. Gemmell, D. Lyall, N. T. S. Evans, D. Gvozdanovic, J. Davidson, D. A. Tyrell, R. D. Pickett, R. D. Neirinckx, *J. Nucl. Med.* **1986**, 27, 171–177.
- [30] E. Deutsch, W. Bushong, K. Glavan, R. Elder, V. Sodd, K. Scholz, D. Fortman, S. Lukes, *Science* **1981**, 214, 85–86.
- [31] J. F. Kronauge, A. S. Leòn, E. S. Verdera, H. S. Balter, E. T. Leòn, F. Mut, M. C. Oliveira, F. A. Garcia, B. L. Holman, A. Davison, et al., *J. Nucl. Med.* **1992**, 33, 1949–1957.
- [32] S. Liu, D. S. Edwards, J. A. Barrett, *Bioconjugate Chem.* **1997**, 8, 621–36.
- [33] M. L. Bowen, C. Orvig, *Chem. Commun.* **2008**, 5077–91.
- [34] Y. Menda, D. Kahn, *Semin. Nucl. Med.* **2002**, 32, 92–6.
- [35] T. Behr, W. Becker, E. Hannappel, D. M. Goldenberg, F. Wolf, *Cancer Res.* **1995**, 55, 5777s–5785s.
- [36] S. Liu, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 445–61.
- [37] Y. Jung, S. J. Lippard, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 1387–407.
- [38] D. Wang, S. J. Lippard, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2005**, 4, 307–20.
- [39] O. Rixe, W. Ortuzar, M. Alvarez, R. Parker, E. Reed, K. Paull, T. Fojo, *Biochem. Pharmacol.* **1996**, 52, 1855–1865.

- [40] T. Tashiro, Y. Kawada, Y. Sakurai, Y. Kidani, *Biomed Pharmacother* **1989**, *43*, 251–260.
- [41] A. L. Harris, J. J. Ryan, N. Farrell, *Mol. Pharm.* **2006**, *69*, 666–72.
- [42] D. I. Jodrell, T. R. J. Evans, W. Steward, D. Cameron, J. Prendiville, C. Aschele, C. Noberasco, M. Lind, J. Carmichael, N. Dobbs, et al., *Eur. J. Canc.* **2004**, *40*, 1872–1877.
- [43] C. Scolaro, A. Bergamo, L. Brescacin, R. Delfino, M. Cocchietto, G. Laurenczy, T. J. Geldbach, G. Sava, P. J. Dyson, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4161–71.
- [44] C. Vock, C. Scolaro, A. D. Phillips, R. Scopelliti, G. Sava, P. J. Dyson, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5552–61.
- [45] C. Scolaro, T. J. Geldbach, S. Rochat, A. Dorcier, C. Gossens, A. Bergamo, M. Cocchietto, I. Tavernelli, G. Sava, U. Rothlisberger, et al., *Organomet.* **2006**, *25*, 756–765.
- [46] C. Scolaro, A. B. Chaplin, C. G. Hartinger, A. Bergamo, M. Cocchietto, B. K. Keppler, G. Sava, P. J. Dyson, *Dalton Trans.* **2007**, 5065–72.
- [47] A. Bergamo, A. Masi, P. J. Dyson, G. Sava, *Int. J. Oncol* **2008**, *33*, 1281–1289.
- [48] S. Chatterjee, S. Kundu, A. Bhattacharyya, C. G. Hartinger, P. J. Dyson, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2008**, *13*, 1149–55.
- [49] A. Casini, C. Gabbiani, F. Sorrentino, M. P. Rigobello, A. Bindoli, T. J. Geldbach, A. Marrone, N. Re, C. G. Hartinger, P. J. Dyson, et al., *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 6773–81.
- [50] E. S. Antonarakis, A. Emadi, *Cancer Chemother Pharmacol* **2010**, *66*, 1–9.
- [51] A. Bergamo, G. Sava, *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 7817–23.
- [52] A. Bergamo, R. Gagliardi, V. Scarcia, A. Furlani, E. Alessio, G. Mestroni, G. Sava, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1999**, *289*, 559–564.
- [53] A. Vacca, M. Bruno, A. Boccarelli, M. Coluccia, D. Ribatti, A. Bergamo, S. Garbisa, L. Sartor, G. Sava, *Br. J. Cancer* **2002**, *86*, 993–8.
- [54] S. Zorzet, A. Bergamo, M. Cocchietto, A. Sorc, B. Gava, E. Alessio, E. Iengo, G. Sava, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2000**, *295*, 927–933.
- [55] D. Pluim, R. C. M. van Waardenburg, J. H. Beijnen, J. H. M. Schellens, *Cancer Chemother. Pharm.* **2004**, *54*, 71–8.
- [56] G. Sava, I. Capozzi, K. Clerici, G. Gagliardi, E. Alessio, G. Mestroni, *Clin Exp Metastasis* **1998**, *16*, 371–9.



- [57] S. Kapitza, M. A. Jakupec, M. Uhl, B. K. Keppler, B. Marian, *Cancer Lett.* **2005**, 226, 115–21.
- [58] P. Heffeter, M. Pongratz, E. Steiner, P. Chiba, M. A. Jakupec, L. Elbling, B. Marian, W. Körner, F. Sevela, M. Micksche, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2005**, 312, 281–9.
- [59] C. G. Hartinger, S. Zorbas-Seifried, M. a Jakupec, B. Kynast, H. Zorbas, B. K. Keppler, *J. Inorg. Biochem.* **2006**, 100, 891–904.
- [60] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, 27, 2985–2993.
- [61] D. E. Koshland, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1958**, 44, 98–104.
- [62] P. a Clemons, N. E. Bodycombe, H. a Carrinski, J. A. Wilson, A. F. Shamji, B. K. Wagner, A. N. Koehler, S. L. Schreiber, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **2010**, 107, 18787–92.
- [63] O. Takahashi, Y. Kohno, M. Nishio, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 6049–76.
- [64] G. Klebe, *Wirkstoffdesign*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **2009**.
- [65] E. Meggers, G. Atilla-Gokcumen, H. Bregman, J. Maksimoska, S. Mulcahy, N. Pagano, D. Williams, *Synlett* **2007**, 2007, 1177–1189.
- [66] F. P. Dwyer, E. C. Gyarfay, W. P. Rogers, J. H. Koch, *Nature* **1952**, 170, 190–191.
- [67] F. P. Dwyer, E. C. Gyarfay, R. D. Wright, A. Shulman, *Nature* **1957**, 179, 425–426.
- [68] E. Toyota, K. K. Ng, H. Sekizaki, K. Itoh, K. Tanizawa, M. N. James, *J. Mol. Biol.* **2001**, 305, 471–9.
- [69] A. J. Salmon, M. L. Williams, A. Hofmann, S.-A. Poulsen, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 2328–30.
- [70] L. Zhang, P. Carroll, E. Meggers, *Org. Lett.* **2004**, 6, 521–3.
- [71] L. Feng, Y. Geisselbrecht, S. Blanck, A. Wilbuer, G. E. Atilla-Gokcumen, P. Filippakopoulos, K. Kräling, M. A. Celik, K. Harms, J. Maksimoska, et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 5976–86.
- [72] A. Wilbuer, D. H. Vlecken, D. J. Schmitz, K. Kräling, K. Harms, C. P. Bagowski, E. Meggers, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 3928–3932.
- [73] S. Dieckmann, R. Riedel, K. Harms, E. Meggers, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 2012, 813–821.
- [74] T. Hunter, *Cell* **1987**, 50, 823–829.
- [75] E. H. Fischer, E. G. Krebs, *J Biol Chem* **1955**, 216, 121–132.

- [76] T. W. Rall, E. W. Sutherland, W. D. Wosilait, *J Biol Chem* **1956**, *218*, 483–495.
- [77] E. W. Sutherland, W. D. Wosilait, *Nature* **1955**, *175*, 169–170.
- [78] N. Dissmeyer, A. Schnittger, in *Plant Kinases SE - 2* (Eds.: N. Dissmeyer, A. Schnittger), Humana Press, **2011**, pp. 7–52.
- [79] S. J. Parsons, J. T. Parsons, *Oncogene* **2004**, *23*, 7906–9.
- [80] E. Nishida, Y. Gotoh, *TIBS* **1993**, *18*, 128–131.
- [81] J. Zhang, P. L. Yang, N. S. Gray, *Nat. Rev. Cancer* **2009**, *9*, 28–39.
- [82] W. Bullock, S. Magnuson, S. Choi, D. Gunn, J. Rudolph, *Curr. Top. Med. Chem.* **2002**, *2*, 915–938.
- [83] M. J. Savage, D. E. Gingrich, *Drug Dev. Res.* **2009**, *70*, 125–144.
- [84] Y. Tanaka, N. Miyasaka, *Inflamm Regen.* **2011**, *31*, 341–343.
- [85] J. Murray, D. Bussiere, in *Chemogenomics SE - 3* (Ed.: E. Jacoby), Humana Press, **2009**, pp. 47–92.
- [86] G. Manning, D. B. Whyte, R. Martinez, T. Hunter, S. Sudarsanam, *Science* **2002**, *298*, 1912–34.
- [87] S. Hanks, A. Quinn, T. Hunter, *Science* **1988**, *241*, 42–52.
- [88] R. Capdeville, E. Buchdunger, J. Zimmermann, A. Matter, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, *1*, 493–502.
- [89] T. Tamaoki, H. Nomoto, I. Takahashi, Y. Kato, M. Morimoto, F. Tomita, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **1986**, *135*, 397–402.
- [90] G. Caravatti, T. Meyer, A. Fredenhagen, U. Trinks, H. Mett, D. Fabbro, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 399–404.
- [91] L. M. Toledo, N. B. Lydon, *Structure* **1997**, *5*, 1551–1556.
- [92] N. Pagano, J. Maksimoska, H. Bregman, D. S. Williams, R. D. Webster, F. Xue, E. Meggers, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1218–27.
- [93] L. Feng, Y. Geisselbrecht, S. Blanck, A. Wilbuer, G. E. Atilla-Gokcumen, P. Filippakopoulos, K. Kräling, M. A. Celik, K. Harms, J. Maksimoska, et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5976–86.
- [94] H. Bregman, P. J. Carroll, E. Meggers, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 877–84.

- [95] J. Maksimoska, L. Feng, K. Harms, C. Yi, J. Kissil, R. Marmorstein, E. Meggers, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15764–15765.
- [96] M. Knapp, C. Bellamacina, J. Murray, D. Bussiere, *Curr. Top. Med. Chem.* **2006**, *6*, 1129–1159.
- [97] T. J. Haystead, *Curr. Top. Med. Chem.* **2006**, *6*, 1117–1127.
- [98] W. W. Ja, R. W. Roberts, *TIBS* **2005**, *30*, 318–324.
- [99] N. A. Ranson, H. E. White, H. R. Saibil, *Biochem. J.* **1998**, *333*, 233–242.
- [100] N. Hirokawa, Y. Noda, Y. Okada, *Curr. Opin. Cell Biol.* **1998**, *10*, 60–73.
- [101] T. Langer, *TIBS* **2000**, *25*, 247–251.
- [102] D. G. Lee, S. P. Bell, *Curr. Opin. Cell Biol.* **2000**, *12*, 280–285.
- [103] W. Yang, *Mutat. Res.* **2000**, *460*, 245–256.
- [104] T. Nishi, M. Forgac, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2002**, *3*, 94–103.
- [105] P. Chène, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, *1*, 665–73.
- [106] P. Chène, *Expert Opin. Ther. Targets* **2003**, *7*, 453–61.
- [107] E. R. Felder, A. Badari, T. Disingrini, S. Mantegani, C. Orrenius, N. Avanzi, A. Isacchi, B. Salom, *Mol. Diversity* **2012**, *16*, 27–51.
- [108] J. Walker, M. Saraste, M. Runswick, N. Gay, *EMBO J* **1982**, *1*, 945–951.
- [109] M. Saraste, P. R. Sibbald, A. Wittinghofer, *TIBS* **1990**, *15*, 430–434.
- [110] G. E. Schulz, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1992**, *2*, 61–67.
- [111] N. Hirokawa, R. Takemura, *TIBS* **2003**, *28*, 558–565.
- [112] A. R. Mushegian, D. E. Bassett, M. S. Boguski, P. Bork, E. V. Koonin, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1997**, *94*, 5831–5836.
- [113] C. Ban, W. Yang, *Cell* **1998**, *95*, 541–552.
- [114] A. Guarne, M. S. Junop, W. Yang, *EMBO J* **2001**, *20*, 5521–5531.
- [115] L. Brino, A. Urzhumtsev, M. Mousli, C. Bronner, A. Mitschler, P. Oudet, D. Moras, *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 9468–9475.
- [116] P. Bork, C. Sander, A. Valencia, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1992**, *89*, 7290–7294.

- [117] L. M. Svensson, A.-S. Jemth, M. Desroses, O. Loseva, T. Helleday, M. Högbom, P. Stenmark, *FEBS Lett.* **2011**, *585*, 2617–21.
- [118] S. L. Moodie, J. M. Thornton, *Nucleic Acids Res.* **1993**, *21*, 1369–1380.
- [119] W. K. Olson, J. L. Sussman, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 270–278.
- [120] S. L. Moodie, J. B. O. Mitchell, J. M. Thornton, *J. Mol. Biol.* **1996**, *263*, 486–500.
- [121] S. Zhao, G. M. Morris, A. J. Olson, D. S. Goodsell, *J. Mol. Biol.* **2001**, *314*, 1245–1255.
- [122] K. A. Denessiouk, M. S. Johnson, *Proteins: Struct., Funct., Bioinf.* **2000**, *38*, 310–326.
- [123] L. Mao, Y. Wang, Y. Liu, X. Hu, *J. Mol. Biol.* **2004**, *336*, 787–807.
- [124] L. Mao, Y. Wang, Y. Liu, X. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14216–7.
- [125] L. H. Foley, P. Wang, P. Dunten, G. Ramsey, M.-L. Gubler, S. J. Wertheimer, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3607–3610.
- [126] L. H. Foley, P. Wang, P. Dunten, G. Ramsey, M.-L. Gubler, S. J. Wertheimer, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3871–3874.
- [127] N. P. Peet, N. L. Lentz, E. C. Meng, M. W. Dudley, A. M. L. Ogden, D. A. Demeter, H. J. R. Weintraub, P. Bey, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 3127–3130.
- [128] P. J. M. Van Galen, H. W. T. Van Vlijmen, A. P. IJzerman, W. Soudijn, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1708–1713.
- [129] N. S. Gray, *Science* **1998**, *281*, 533–538.
- [130] C. E. Stebbins, A. A. Russo, C. Schneider, N. Rosen, F. U. Hartl, N. P. Pavletich, *Cell* **1997**, *89*, 239–250.
- [131] C. Prodromou, S. M. Roe, R. O'Brien, J. E. Ladbury, P. W. Piper, L. H. Pearl, *Cell* **1997**, *90*, 65–75.
- [132] S. M. Roe, C. Prodromou, R. O'Brien, J. E. Ladbury, P. W. Piper, L. H. Pearl, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 260–6.
- [133] P. G. Besant, *Mol. Pharm.* **2002**, *62*, 289–296.
- [134] S. J. Felts, B. A. L. Owen, P. Nguyen, J. Trepel, D. B. Donner, D. O. Toft, *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 3305–3312.
- [135] M. Biamonte, J. Shi, K. Hong, D. C. Hurst, L. Zhang, J. Fan, D. J. Busch, P. L. Karjian, A. a Maldonado, J. L. Sensintaffar, et al., *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 817–28.
- [136] R. M. Immormino, Y. Kang, G. Chiosis, D. T. Gewirth, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 4953–60.

- [137] G. Chiosis, B. Lucas, H. Huezo, D. Solit, A. Basso, N. Rosen, *Curr. Cancer Drug Targets* **2003**, 3, 371–376.
- [138] N. Pagano, J. Maksimoska, H. Bregman, D. S. Williams, R. D. Webster, F. Xue, E. Meggers, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 1218–27.
- [139] P. Xie, C. Streu, J. Qin, H. Bregman, N. Pagano, E. Meggers, R. Marmorstein, *Biochemistry* **2009**, 48, 5187–98.
- [140] S. Blanck, T. Cruchter, A. Vultur, R. Riedel, K. Harms, M. Herlyn, E. Meggers, *Organomet.* **2011**, 30, 4598–4606.
- [141] S. Blanck, Y. Geisselbrecht, K. Kräling, S. Middel, T. Mietke, K. Harms, L.-O. Essen, E. Meggers, *Dalton Trans.* **2012**, 41, 9337–48.
- [142] G. Hobley, V. Gubala, M. D. C. Rivera-Sánchez, J. M. Rivera, *Synlett* **2008**, 2008, 1510–1514.
- [143] P. Arsenyan, M. Ikaunieks, S. Belyakov, *TH Lett.* **2007**, 48, 961–964.
- [144] R. Volpini, D. Dal Ben, C. Lambertucci, G. Marucci, R. C. Mishra, A. T. Ramadori, K.-N. Klotz, M. L. Trincavelli, C. Martini, G. Cristalli, *ChemMedChem* **2009**, 4, 1010–9.
- [145] P. Lang, G. Magnin, G. Mathis, A. Burger, J.-F. Biellmann, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7825–7832.
- [146] G. Magnin, J. Dauvergne, A. Burger, J. Biellmann, *TH Lett.* **1996**, 37, 7833–7836.
- [147] K. L. Billingsley, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 4773–4776.
- [148] G. a Molander, B. Biolatto, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4302–14.
- [149] M. Ranger, D. Rondeau, M. Leclerc, *Macromolecules* **1997**, 30, 7686–7691.
- [150] C. Brotschi, G. Mathis, C. J. Leumann, *Chemistry* **2005**, 11, 1911–23.
- [151] H. Nierengarten, J. Rojo, E. Leize, J.-M. Lehn, A. Van Dorsselaer, *European Journal of Inorganic Chemistry* **2002**, 2002, 573–579.
- [152] S. Sprouse, K. A. King, P. J. Spellane, R. J. Watts, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 6647–6653.
- [153] T. P. Gill, K. R. Mann, *Organomet.* **1982**, 1, 485–488.
- [154] J. Sun, J. Zhao, H. Guo, W. Wu, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 4169–71.
- [155] J. Sun, F. Zhong, X. Yi, J. Zhao, *Inorg. Chem.* **2013**, 52, 6299–310.

- [156] F. Ritterbusch, Entwicklung Metallorganischer Enzyminhibitoren Für Histondeacetylasen Und Carboanhydrasen, Philipps-Universität Marburg, **2012**.
- [157] H. Bregman, E. Meggers, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5465–8.
- [158] G. E. Atilla-Gokcumen, N. Pagano, C. Streu, J. Maksimoska, P. Filippakopoulos, S. Knapp, E. Meggers, *ChemBioChem* **2008**, *9*, 2933–6.
- [159] M. Fabian, W. H. Biggs, D. K. Treiber, C. E. Atteridge, M. D. Azimioara, M. G. Benedetti, T. a Carter, P. Ciceri, P. T. Edeen, M. Floyd, et al., *Nature Biotech.* **2005**, *23*, 329–36.
- [160] M. W. Karaman, S. Herrgard, D. K. Treiber, P. Gallant, C. E. Atteridge, B. T. Campbell, K. W. Chan, P. Ciceri, M. I. Davis, P. T. Edeen, et al., *Nature Biotech.* **2008**, *26*, 127–32.
- [161] B. F. Cravatt, A. T. Wright, J. W. Kozarich, *Annu. Rev. Biochem.* **2008**, *77*, 383–414.
- [162] M. P. Patricelli, K. Szardenings, M. Liyanage, T. K. Nomanbhoy, M. Wu, H. Weissig, A. Aban, D. Chun, S. Tanner, J. W. Kozarich, *Biochemistry* **2007**, *46*, 350–8.
- [163] J. E. Garbarino, I. R. Gibbons, *BMC genomics* **2002**, *3*, 18.
- [164] J. Thoden, G. Wesenberg, *Biochemistry* **1999**, *933*, 2347–2357.
- [165] L. M. Graves, H. I. Guy, P. Kozlowski, M. Huang, E. Lazarowski, R. M. Pope, M. a Collins, E. N. Dahlstrand, H. S. Earp, D. R. Evans, *Nature* **2000**, *403*, 328–32.
- [166] M. Reardon, G. Weber, *Cancer Res.* **1986**, 3673–3676.
- [167] K. Fujikawa, H. Kamiya, H. Yakushiji, Y. Nakabeppu, H. Kasai, *Nucleic Acids Res.* **2001**, *29*, 449–54.
- [168] M. Mishima, Y. Sakai, N. Itoh, H. Kamiya, M. Furuichi, M. Takahashi, Y. Yamagata, S. Iwai, Y. Nakabeppu, M. Shirakawa, *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 33806–15.
- [169] Y. Nakabeppu, S. Oka, Z. Sheng, D. Tsuchimoto, K. Sakumi, *Mutat. Res.* **2010**, *703*, 51–8.
- [170] P. Rai, *Small GTPases* **2012**, *3*, 120–5.
- [171] K. Bialkowski, *Nucleic Acids Res.* **1998**, *26*, 3194–3201.
- [172] S. Blanck, J. Maksimoska, J. Baumeister, K. Harms, R. Marmorstein, E. Meggers, *Angew.Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 5244–6.
- [173] E. Zysman-Colman, K. Arias, J. S. Siegel, *Can. J. Chem.* **2009**, *87*, 440–447.
- [174] M. Bagheri, N. Azizi, M. R. Saidi, *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 146–149.

- [175] S. Khabnadideh, D. Pez, A. Musso, R. Brun, L. M. R. Pérez, D. González-Pacanowska, I. H. Gilbert, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 2637–49.
- [176] K. Rad-Moghadam, L. Samavi, *J. Heterocyclic Chem.* **2006**, *43*, 913–916.
- [177] C. Landgrafe, W. S. Sheldrick, *Dalton Trans.* **1994**, *0*, 1885.
- [178] B. Neises, W. Steglich, *Angew.Chem., Int. Ed.* **1978**, *17*, 522–524.
- [179] A. A. Bredikhin, L. V Frolova, A. N. Vereshchagin, *B ACAD SCI USSR CH+* **1989**, *38*, 1426–1430.
- [180] H. Rudy, Synthese Modifizierter Pyridylchinazolinliganden Und Ihrer RuCpCO-Komplexe, **2012**.
- [181] F.-R. Alexandre, A. Berecibar, T. Besson, *TH Lett.* **2002**, *43*, 3911–3913.
- [182] L. Milhau, P. Guiry, *Synlett* **2011**, *2011*, 383–385.
- [183] G. Verniest, X. Wang, N. De Kimpe, A. Padwa, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 424–33.
- [184] C. S. Leung, S. S. F. Leung, J. Tirado-Rives, W. L. Jorgensen, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 4489–500.
- [185] D. S. Lim, S. U. of N. Y. at Albany, *The Pentafluorosulfanyl Group in Organic and Bioorganic Chemistry*, State University Of New York At Albany, **2007**.
- [186] K. Richter, Synthese Modifizierter Ru( $\eta^5$  C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>)CO-Komplexe Und Untersuchung Ihrer Aktivität Gegenüber MTH1, Philipps-Universität Marburg, **2013**.
- [187] J. Weigelt, L. D. B. McBroom-Cerajewski, M. Schapira, Y. Zhao, C. H. Arrowsmith, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, *12*, 32–39.
- [188] T. A. J. Haystead, *Curr. Top. Med. Chem.* **2006**, *6*, 1117–1127.
- [189] P. Rai, T. T. Onder, J. J. Young, J. L. McFaline, B. Pang, P. C. Dedon, R. Weinberg, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **2009**, *106*, 169–74.
- [190] W. C. Cho, A. S. Chow, J. S. Au, *RNA Biology* **2011**, *8*, 125–131.
- [191] N. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2529–91.
- [192] T. Deegan, T. Nitz, D. Cebzanov, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 209–212.
- [193] H. Rajapakse, H. Zhu, M. B. Young, B. T. Mott, *TH Lett.* **2006**, *47*, 4827–4830.
- [194] C.-H. Lai, Y.-L. Shen, M.-N. Wang, N. S. Kameswara Rao, C.-C. Liao, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6493–6502.

- [195] M. Seitz, A. Kaiser, A. Tereshchenko, C. Geiger, Y. Uematsu, O. Reiser, *Tetrahedron* **2006**, 62, 9973–9980.
- [196] Y. Loidreau, T. Besson, *Tetrahedron* **2011**, 67, 4852–4857.
- [197] A. Ludewig, Photoreaktive Organometallische Verbindungen Als Mögliche Chemotherapeutika in Der Krebstherapie, Philipps-Universität Marburg, **2010**.
- [198] I. Kraljić, S. El Mohsni, *Photochem. Photobiol.* **1978**, 28, 577–581.
- [199] A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, *J. Appl. Crystallogr.* **1993**, 26, 343–350.
- [200] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallographica. Section A, Foundations of crystallography* **2008**, 64, 112–22.
- [201] U. Mueller, N. Darowski, M. R. Fuchs, R. Foerster, M. Hellmig, K. S. Paithankar, S. Puehringer, M. Steffien, G. Zocher, M. S. Weiss, *J. Synchrotron Radiat.* **2012**, 19, 442–449.
- [202] W. Kabsch, *Acta Cryst. D* **2010**, 66, 125–132.
- [203] A. J. McCoy, R. W. Grosse-Kunstleve, P. D. Adams, M. D. Winn, L. C. Storoni, R. J. Read, *J. Appl. Cryst.* **2007**, 40, 658–674.
- [204] P. D. Adams, P. V. Afonine, G. Bunkoczi, V. B. Chen, I. W. Davis, N. Echols, *Acta Cryst. D* **2010**, 66, 213–221.
- [205] P. Emsley, B. Lohkamp, W. G. Scott, K. Cowtan, *Acta Cryst. D* **2010**, 66, 486–501.
- [206] R. Laskowski, M. MacArthur, D. Moss, J. Thornton, *J. Appl. Cryst.* **1993**, 26, 283–291.

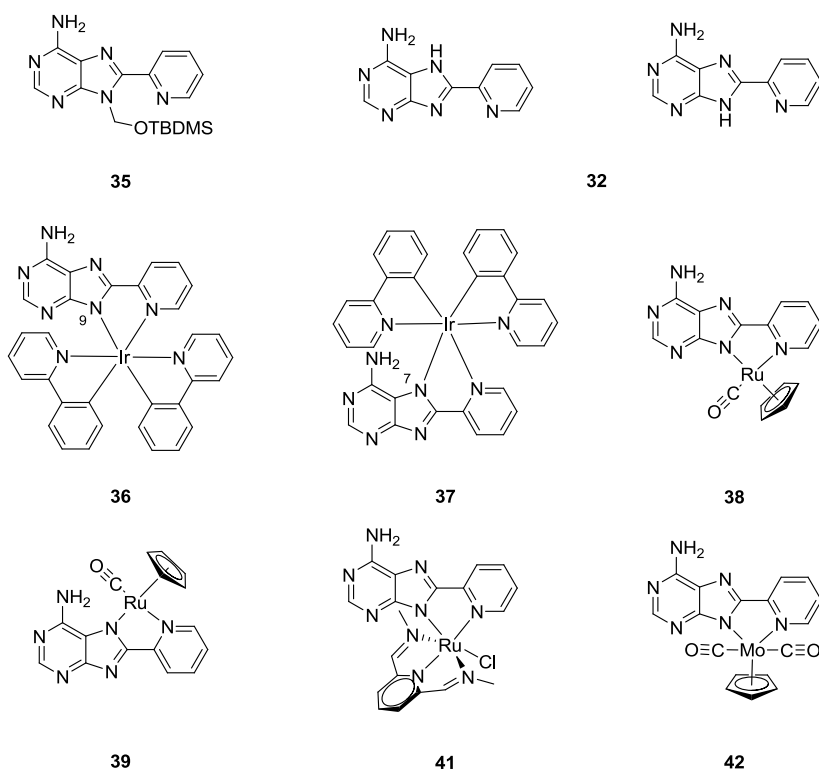




## Anhang

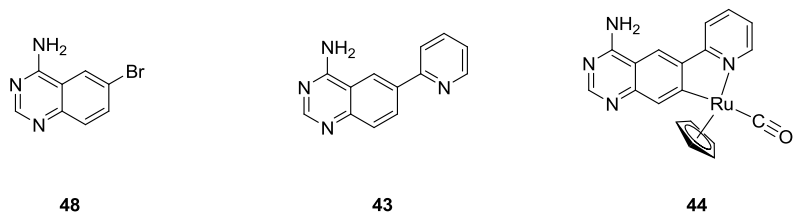
### A. Verbindungsverzeichnis

#### A.1 Verbindungen aus 3.1



**Abbildung 95.** Neu dargestellte Verbindungen aus Abschnitt 3.1.

**A.2 Verbindungen aus 3.2**



**Abbildung 96.** Neu dargestellte Verbindungen aus Abschnitt 3.2.

A.3 Verbindungen aus 3.3

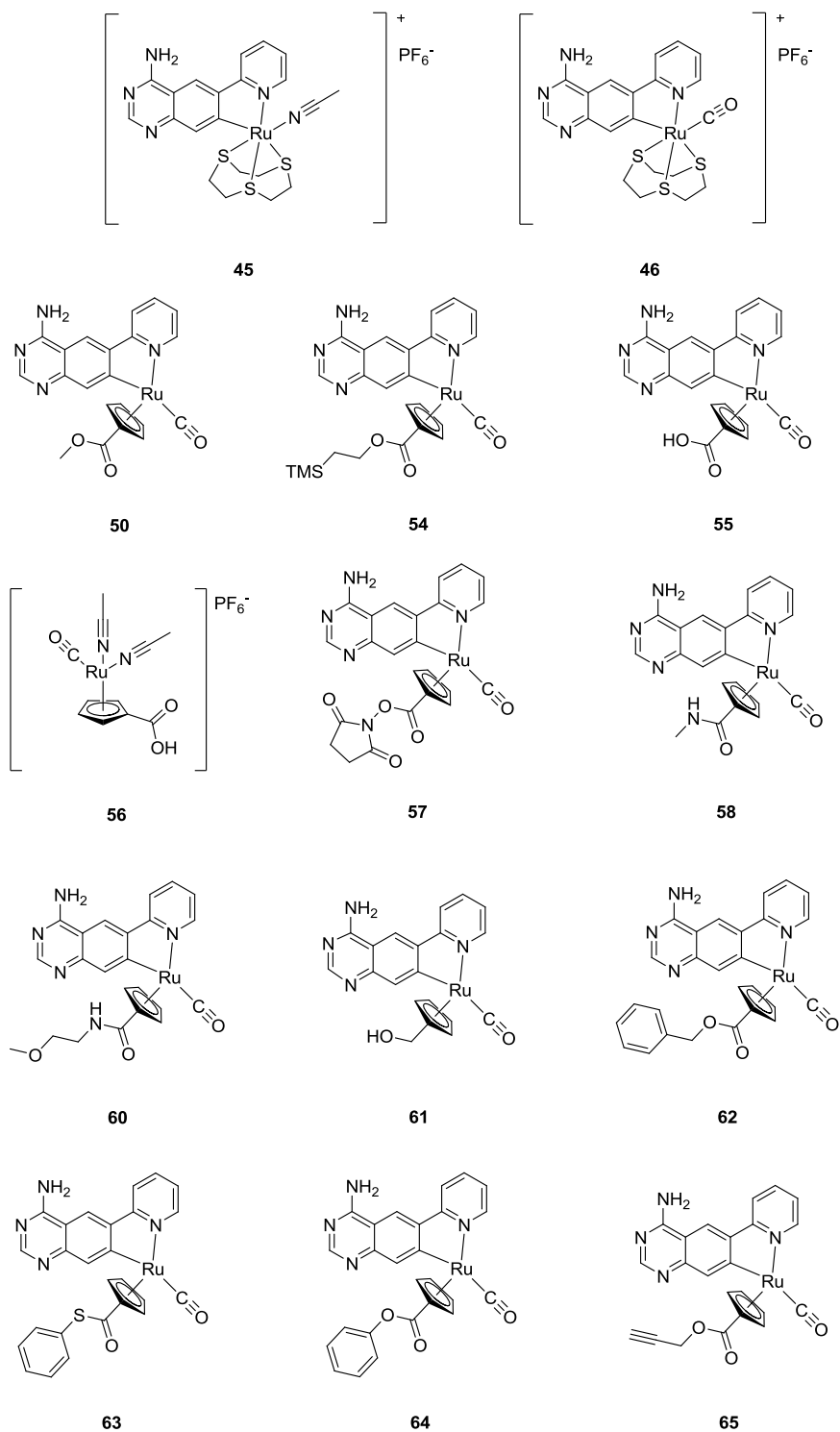


Abbildung 97. Neu dargestellte Verbindungen aus Abschnitt 3.3 (I).

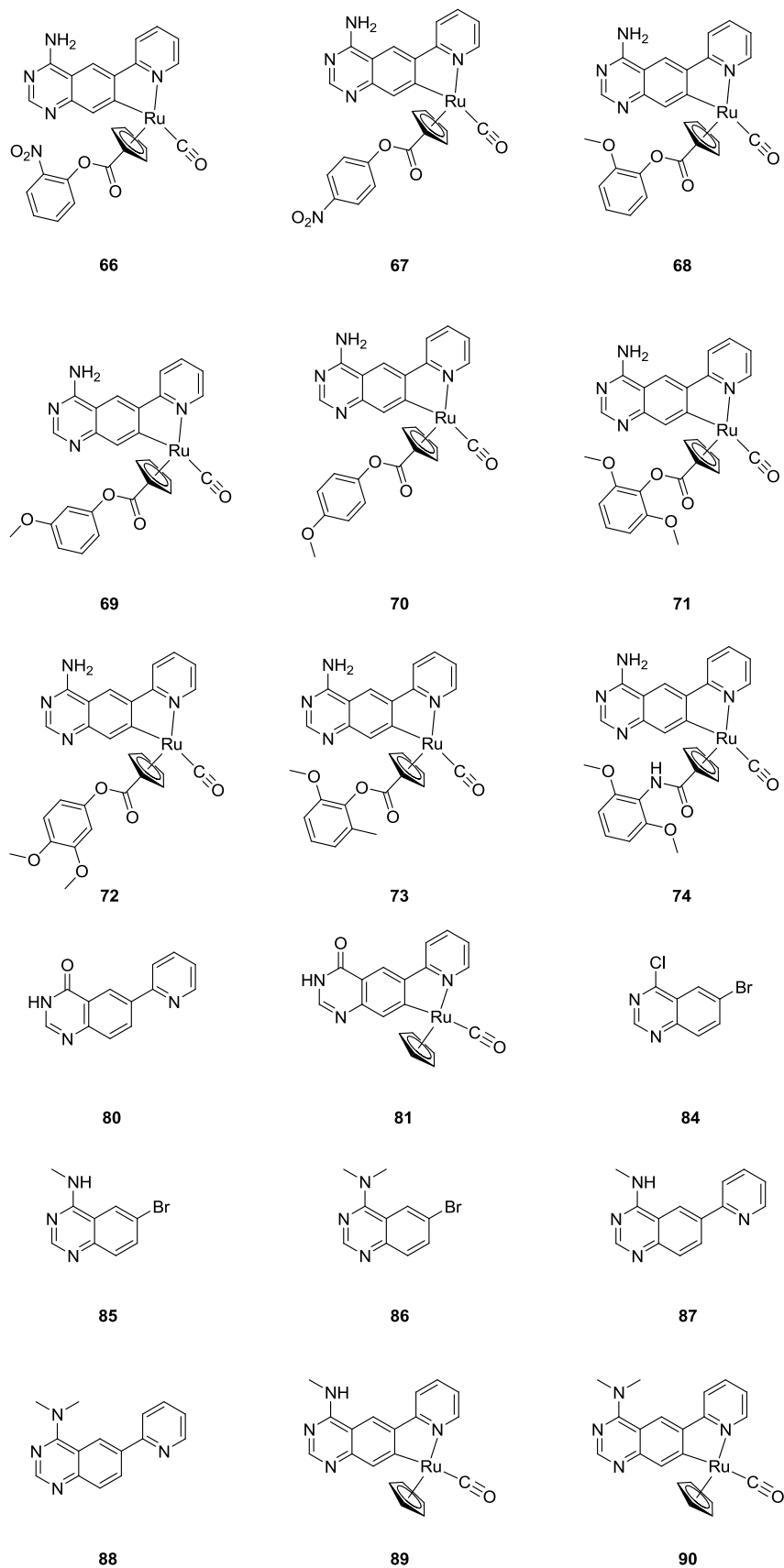


Abbildung 98. Neu dargestellte Verbindungen aus Abschnitt 3.3 (II).

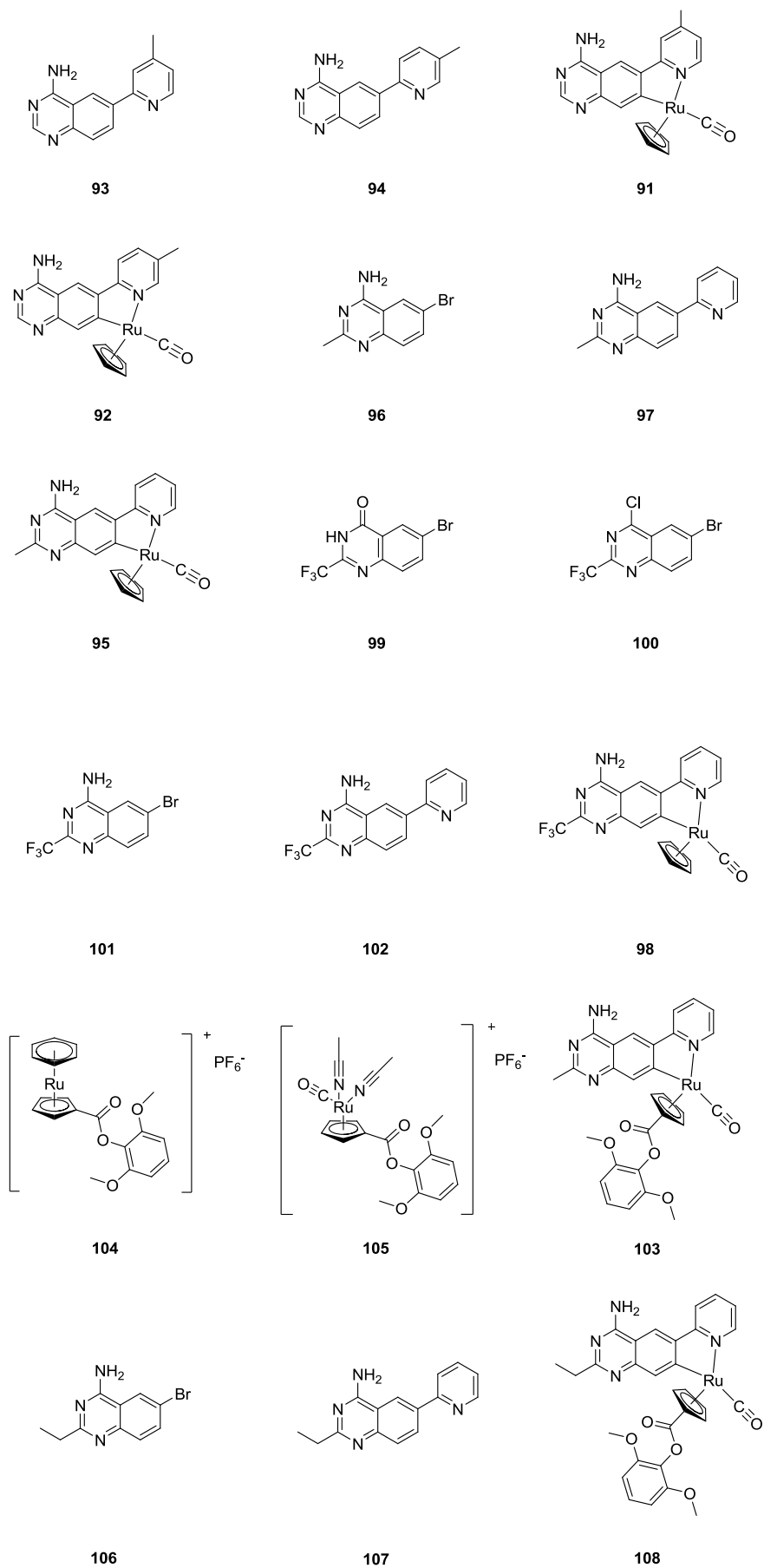
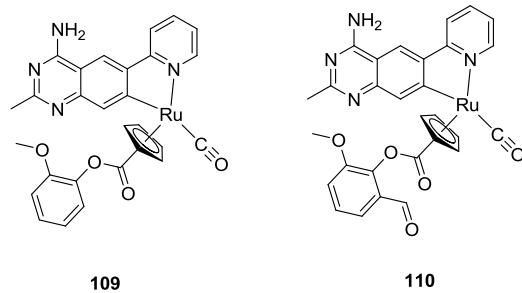


Abbildung 99. Neu dargestellte Verbindungen aus Abschnitt 3.3 (III).



**Abbildung 100.** Neu dargestellte Verbindungen aus Abschnitt 3.3 (IV).





## C. Abkürzungsverzeichnis

$^1\text{H-NMR}$	Protonenresonanzspektroskopie
$^{13}\text{C-NMR}$	Kohlenstoffresonanzspektroskopie
[9]aneS <sub>3</sub>	1,4,7-Trithiacyclononan
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	metastabiles Technetium-Isotop
A	Adenin
A	Alanin
Å	Angström
Aceton- <i>d</i> <sub>6</sub>	deutiertes Aceton
AcOH	Essigsäure
ADP	Adenosindiphosphat
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Aluminium(III)oxid
AMP	Adenosinmonophosphat
APCI	chemische Ionisierung unter Atmosphärendruck
aq	wässrig
ATP	Adenosintriphosphat
br	breit (NMR)
BSA	Bovines Serumalbumin
Bu	Butyl
C	Cystein
$\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$	Cyclopentadienyl
CDCl <sub>3</sub>	deutiertes Chloroform
CD <sub>3</sub> CN	deutiertes Acetonitril
Ci	Curie
CLK	<i>CDC-like Kinase</i>
CML	Chronisch myeloische Leukämie
CO	Carbonyl, Kohlenstoffmonoxid
COSY	<i>Correlated Spectroscopy</i>
CPM	Ereignisse pro Minute ( <i>Counts Per Minute</i> )
CPS	Carbamoyl-Phosphat Synthetase
d	Dublett
$\delta$	chemische Verschiebung
D	Aspartat
Da	Dalton
DC	Dünschichtchromatographie
dCK	Deoxycytidinkinase
DCM	Dichlormethan
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	deutiertes Dimethylsulfoxid
DNA	Deoxyribonukleinsäure ( <i>Desoxy Ribonucleic Acid</i> )
dppp	1,3-Bis(diphenylphosphino)propan
D <sub>2</sub> O	deutiertes Wasser
DTT	Dithiothreitol
E	Glutamat
EAT	EHRlich Aszitestumor

<b>EDCI</b>	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
<b>EDTA</b>	Ethylendiamintetraessigsäure
<b>EGFR</b>	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
<b>ESI</b>	Elektronenspray-Ionisierung
<b>Et</b>	Ethyl
<b><i>et al.</i></b>	und andere
<b>EtOAc</b>	Ethylacetat
<b>EtOH</b>	Ethanol
<b>eq</b>	Äquivalent(e)
<b>eV</b>	Elektronenvolt
<b>F</b>	Phenylalanin
<b>FAD</b>	Flavinadenindinukleotid
<b>FT-IR</b>	Fouriertransformation-Infrarotspektroskopie
<b>g</b>	Gramm
<b>G</b>	Guanin
<b>G</b>	Glycin
<b>ges.</b>	gesättigt
<b>GSK3</b>	Glykogensynthase-Kinase 3
<b>GDP</b>	Guanosindiphosphat
<b>GMP</b>	Guanosinmonophosphat
<b>GppNp</b>	5'-Guanylylimidodiphosphat
<b>GTP</b>	Guanosintriphosphat
<b>h</b>	Stunde
<b>H</b>	Histidin
<b>HCl</b>	Salzsäure
<b>HEPES</b>	2(4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazinyl)-ethansulfonsäure
<b>HIPK2</b>	<i>Homeodomain-Interacting Kinase 2</i>
<b>HIPK4</b>	<i>Homeodomain-Interacting Kinase 4</i>
<b>HMBC</b>	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
<b>HMG</b>	<i>High Mobility Group</i>
<b>HPLC</b>	Hochleistungsflüssigchromatographie
<b>HR-MS</b>	hochaufgelöste Massenspektrometrie
<b>HSP</b>	Hitzeschockprotein
<b>HSQC</b>	<i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i>
<b>Hz</b>	Hertz
<b>I</b>	Isoleucin
<b>IC<sub>50</sub></b>	Inhibitorkonzentration, bei der die Enzymaktivität halbmaximal ist
<b><i>in vacuo</i></b>	unter vermindertem Druck
<b>i-Pr</b>	<i>iso</i> -Propyl
<b>IPTG</b>	Isopropyl-β-D-thiogalactopyranosid
<b>J</b>	Kopplungskonstante
<b>k</b>	kilo
<b>K</b>	Lysin
<b>K<sub>D</sub></b>	Komplexdissoziationskonstante
<b>K<sub>m</sub></b>	MICHAELIS-MENTEN-Konstante
<b>konz.</b>	konzentriert
<b>λ</b>	Wellenlänge
<b>L</b>	Leucin

<b>LAH</b>	Lithiumaluminiumhydrid
<b>m</b>	Multiplett (NMR)
<b>m</b>	milli
<b>m</b>	Meter
<b>m</b>	meta
<b>M</b>	Molarität
<b>μ</b>	mikro
<b>M</b>	Methionin
<b>M</b>	Mega
<b>MBP</b>	<i>Myelin Basic Protein</i>
<b>MCF-7</b>	<i>Michigan Cancer Foundation-7</i> (Brustkrebszelllinie)
<b>Me</b>	Methyl
<b>MeCN</b>	Acetonitril
<b>MeOD-<i>d</i><sub>4</sub></b>	deutiertes Methanol
<b>MeOH</b>	Methanol
<b>min</b>	Minute
<b>mL</b>	Milliliter
<b>MNK2</b>	<i>MAP Kinase Signal-integrating Kinase 2</i>
<b>MOPS</b>	4-Morpholinpropansulfonsäure
<b>MRT</b>	Magent-Resonanz-Tomographie
<b>MTH1</b>	MutT Homolog 1
<b>MTT</b>	3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid
<b>MYLK</b>	Myosin leichte Kettenkinase
<b><i>m/z</i></b>	Masse/Ladungs-Verhältnis
<b>n</b>	nano
<b>N</b>	Asparagin
<b>NAD(P)</b>	Nicotinamidadenindinukleotid(phosphat)
<b>NBS</b>	<i>N</i> -Bromsuccinimid
<b>NHS</b>	<i>N</i> -Hydroxysuccinimid
<b>NEt<sub>3</sub></b>	Triethylamin
<b>nm</b>	Nanometer
<b>NMP</b>	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon
<b>NOESY</b>	<i>Nuclear Overhauser Enhancement And Exchange Spectroscopy</i>
<b>NTA</b>	Nitrilotriessigsäure
<b><i>o</i></b>	ortho
<b>OAc</b>	Acetat
<b>O. D.</b>	Optische Dichte
<b>ORTEP</b>	<i>Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot Program</i>
<b>OTf</b>	Trifluormethansulfonat
<b><i>p</i></b>	para
<b>P</b>	Prolin
<b>p21</b>	CDK-Inhibitor 1
<b>P70 S6</b>	Substrat für die Kinase Pim2
<b>PAK1</b>	p21 aktivierte Kinase 1
<b>PEPCK</b>	Phosphoenolpyruvat Carboxykinase
<b>PET</b>	Positronen-Emissions-Tomographie
<b>PF<sub>6</sub><sup>-</sup></b>	Hexafluorophosphat
<b>PPh<sub>3</sub></b>	Triphenylphosphin

<b>ppm</b>	Teil einer Million ( <i>Part Per Million</i> )
<b>ppy</b>	Phenylpyridin
<b>PTA</b>	Phosphoadamantan
<b>q</b>	Quartett
<b>Q</b>	Glutamin
<b>quant.</b>	quantitativ
<b>R</b>	Arginin
<b>RAPTA</b>	Ruthenium-Aren-PTA
<b>RNA</b>	Ribonukleinsäure
<b>RP</b>	Umkehrphase ( <i>Reversed Phase</i> )
<b>s</b>	Singulett
<b>S</b>	Serin
<b>SDS-PAGE</b>	<i>Sodium Dodecyl Sulfate Polyacrylamide Gel Electrophoresis</i> )
<b>shRNA</b>	<i>small hairpin RNA</i>
<b>SiO<sub>2</sub></b>	Siliciumdioxid, Kieselgel
<b>SRPK1</b>	<i>SRSF Protein Kinase 1</i>
<b>t</b>	Triplett
<b>T</b>	Threonin
<b>T<sub>1/2</sub></b>	Halbwertszeit
<b>TBAF</b>	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
<b>TBDMS</b>	Tetra- <i>n</i> -butyl-dimethylsilyl
<b>TCEP</b>	Tris(2-chlorethyl)phosphat
<b>THF</b>	Tetrahydrofuran
<b>TMS</b>	Trimethylsilyl
<b>Tris</b>	<i>Tris(hydroxymethyl)-aminomethan</i>
<b>UV</b>	Ultraviolett
<b>V</b>	Valin
<b><math>\tilde{\nu}</math></b>	Wellenzahl
<b>W</b>	Watt
<b>W</b>	Tryptophan
<b>X</b>	beliebige Aminosäure
<b>Y</b>	Tyrosin
<b>YSK4</b>	<i>Yeast Sps1/Ste20-related Kinase 4</i>

## D. Screeningdaten

**Tabelle 11.** KINOMESCAN (DISCOVERx) für **38** bei einer Screeningkonzentration von 10 µM.

Ambit Gene Symbol	Entrez Gene Symbol	% der Kontrolle
AAK1	AAK1	59
ABL1(E255K)-phosphorylated	ABL1	47
ABL1(F317I)-nonphosphorylated	ABL1	100
ABL1(F317I)-phosphorylated	ABL1	100
ABL1(F317L)-nonphosphorylated	ABL1	80
ABL1(F317L)-phosphorylated	ABL1	45
ABL1(H396P)-nonphosphorylated	ABL1	14
ABL1(H396P)-phosphorylated	ABL1	46
ABL1(M351T)-phosphorylated	ABL1	50
ABL1(Q252H)-nonphosphorylated	ABL1	43
ABL1(Q252H)-phosphorylated	ABL1	37
ABL1(T315I)-nonphosphorylated	ABL1	100
ABL1(T315I)-phosphorylated	ABL1	100
ABL1(Y253F)-phosphorylated	ABL1	48
ABL1-nonphosphorylated	ABL1	68
ABL1-phosphorylated	ABL1	47
ABL2	ABL2	70
ACVR1	ACVR1	62
ACVR1B	ACVR1B	72
ACVR2A	ACVR2A	59
ACVR2B	ACVR2B	71
ACVRL1	ACVRL1	78
ADCK3	CABC1	82
ADCK4	ADCK4	76
AKT1	AKT1	100
AKT2	AKT2	100
AKT3	AKT3	92
ALK	ALK	26
AMPK-alpha1	PRKAA1	60
AMPK-alpha2	PRKAA2	74
ANKK1	ANKK1	100
ARK5	NUAK1	66
ASK1	MAP3K5	100
ASK2	MAP3K6	83

## Anhang

AURKA	AURKA	100
AURKB	AURKB	79
AURKC	AURKC	96
AXL	AXL	53
BIKE	BMP2K	65
BLK	BLK	29
BMPR1A	BMPR1A	85
BMPR1B	BMPR1B	60
BMPR2	BMPR2	92
BMX	BMX	74
BRAF	BRAF	25
BRAF(V600E)	BRAF	16
BRK	PTK6	70
BRSK1	BRSK1	87
BRSK2	BRSK2	100
BTK	BTK	41
CAMK1	CAMK1	69
CAMK1D	CAMK1D	58
CAMK1G	CAMK1G	58
CAMK2A	CAMK2A	42
CAMK2B	CAMK2B	54
CAMK2D	CAMK2D	45
CAMK2G	CAMK2G	63
CAMK4	CAMK4	22
CAMKK1	CAMKK1	82
CAMKK2	CAMKK2	55
CASK	CASK	24
CDC2L1	CDC2L1	100
CDC2L2	CDC2L2	100
CDC2L5	CDC2L5	100
CDK11	CDC2L6	100
CDK2	CDK2	65
CDK3	CDK3	92
CDK4-cyclinD1	CDK4	66
CDK4-cyclinD3	CDK4	82
CDK5	CDK5	96
CDK7	CDK7	30
CDK8	CDK8	100
CDK9	CDK9	97
CDKL1	CDKL1	94
CDKL2	CDKL2	78
CDKL3	CDKL3	100
CDKL5	CDKL5	47
CHEK1	CHEK1	100

## Anhang

CHEK2	CHEK2	84
CIT	CIT	27
<b>CLK1</b>	<b>CLK1</b>	<b>0,15</b>
CLK2	CLK2	0,95
CLK3	CLK3	2,6
CLK4	CLK4	2,9
CSF1R	CSF1R	55
CSK	CSK	42
CSNK1A1	CSNK1A1	29
CSNK1A1L	CSNK1A1L	35
CSNK1D	CSNK1D	20
CSNK1E	CSNK1E	9,2
CSNK1G1	CSNK1G1	68
CSNK1G2	CSNK1G2	73
CSNK1G3	CSNK1G3	79
CSNK2A1	CSNK2A1	73
CSNK2A2	CSNK2A2	57
CTK	MATK	86
DAPK1	DAPK1	57
DAPK2	DAPK2	74
DAPK3	DAPK3	70
DCAMKL1	DCLK1	89
DCAMKL2	DCLK2	95
DCAMKL3	DCLK3	83
DDR1	DDR1	44
DDR2	DDR2	32
DLK	MAP3K12	62
DMPK	DMPK	0,95
DMPK2	CDC42BPG	100
DRAK1	STK17A	100
DRAK2	STK17B	100
DYRK1A	DYRK1A	0,45
DYRK1B	DYRK1B	1,6
DYRK2	DYRK2	0,75
EGFR	EGFR	67
EGFR(E746-A750del)	EGFR	12
EGFR(G719C)	EGFR	60
EGFR(G719S)	EGFR	68
EGFR(L747-E749del, A750P)	EGFR	9
EGFR(L747-S752del, P753S)	EGFR	31
EGFR(L747-T751del,Sins)	EGFR	16
EGFR(L858R)	EGFR	33
EGFR(L858R,T790M)	EGFR	54
EGFR(L861Q)	EGFR	24

## Anhang

EGFR(S752-I759del)	EGFR	45
EGFR(T790M)	EGFR	23
EIF2AK1	EIF2AK1	100
EPHA1	EPHA1	43
EPHA2	EPHA2	66
EPHA3	EPHA3	54
EPHA4	EPHA4	80
EPHA5	EPHA5	78
EPHA6	EPHA6	76
EPHA7	EPHA7	60
EPHA8	EPHA8	57
EPHB1	EPHB1	69
EPHB2	EPHB2	86
EPHB3	EPHB3	82
EPHB4	EPHB4	63
EPHB6	EPHB6	3,2
ERBB2	ERBB2	22
ERBB3	ERBB3	71
ERBB4	ERBB4	41
ERK1	MAPK3	92
ERK2	MAPK1	84
ERK3	MAPK6	100
ERK4	MAPK4	93
ERK5	MAPK7	100
ERK8	MAPK15	50
ERN1	ERN1	77
FAK	PTK2	55
FER	FER	100
FES	FES	97
FGFR1	FGFR1	88
FGFR2	FGFR2	81
FGFR3	FGFR3	87
FGFR3(G697C)	FGFR3	100
FGFR4	FGFR4	85
FGR	FGR	52
FLT1	FLT1	100
FLT3	FLT3	17
FLT3(D835H)	FLT3	3,6
FLT3(D835Y)	FLT3	5,8
FLT3(ITD)	FLT3	18
FLT3(K663Q)	FLT3	12
FLT3(N841I)	FLT3	0,95
FLT3(R834Q)	FLT3	22
FLT4	FLT4	100



## Anhang

FRK	FRK	68
FYN	FYN	50
GAK	GAK	36
GCN2(Kin.Dom.2,S808G)	EIF2AK4	77
GRK1	GRK1	79
GRK4	GRK4	100
GRK7	GRK7	67
GSK3A	GSK3A	61
GSK3B	GSK3B	100
HCK	HCK	56
<b>HIPK1</b>	<b>HIPK1</b>	<b>0,6</b>
<b>HIPK2</b>	<b>HIPK2</b>	<b>0</b>
<b>HIPK3</b>	<b>HIPK3</b>	<b>0,35</b>
<b>HIPK4</b>	<b>HIPK4</b>	<b>0</b>
HPK1	MAP4K1	100
HUNK	HUNK	100
ICK	ICK	97
IGF1R	IGF1R	11
IKK-alpha	CHUK	77
IKK-beta	IKBKB	62
IKK-epsilon	IKBKE	100
INSR	INSR	8,7
INSRR	INSRR	7,3
IRAK1	IRAK1	2,7
IRAK3	IRAK3	25
IRAK4	IRAK4	16
ITK	ITK	72
JAK1(JH1domain-catalytic)	JAK1	71
JAK1(JH2domain-pseudokinase)	JAK1	67
JAK2(JH1domain-catalytic)	JAK2	9,2
JAK3(JH1domain-catalytic)	JAK3	12
JNK1	MAPK8	68
JNK2	MAPK9	100
JNK3	MAPK10	61
KIT	KIT	62
KIT(A829P)	KIT	63
KIT(D816H)	KIT	33
KIT(D816V)	KIT	13
KIT(L576P)	KIT	62
KIT(V559D)	KIT	62
KIT(V559D,T670I)	KIT	85
KIT(V559D,V654A)	KIT	97
LATS1	LATS1	50
LATS2	LATS2	19

## Anhang

LCK	LCK	19
LIMK1	LIMK1	61
LIMK2	LIMK2	70
LKB1	STK11	92
LOK	STK10	65
LRRK2	LRRK2	100
LRRK2(G2019S)	LRRK2	92
LTk	LTk	21
LYN	LYN	76
LZK	MAP3K13	100
MAK	MAK	100
MAP3K1	MAP3K1	100
MAP3K15	MAP3K15	100
MAP3K2	MAP3K2	11
MAP3K3	MAP3K3	6,6
MAP3K4	MAP3K4	100
MAP4K2	MAP4K2	100
MAP4K3	MAP4K3	91
MAP4K4	MAP4K4	86
MAP4K5	MAP4K5	100
MAPKAPK2	MAPKAPK2	100
MAPKAPK5	MAPKAPK5	100
MARK1	MARK1	93
MARK2	MARK2	46
MARK3	MARK3	77
MARK4	MARK4	86
MAST1	MAST1	84
MEK1	MAP2K1	100
MEK2	MAP2K2	92
MEK3	MAP2K3	13
MEK4	MAP2K4	88
MEK5	MAP2K5	70
MEK6	MAP2K6	67
MELK	MELK	65
MERTK	MERTK	58
MET	MET	17
MET(M1250T)	MET	24
MET(Y1235D)	MET	63
MINK	MINK1	47
MKK7	MAP2K7	88
MKNK1	MKNK1	48
<b>MKNK2</b>	<b>MKNK2</b>	<b>0,2</b>
MLCK	MYLK3	100
MLK1	MAP3K9	21

## Anhang

MLK2	MAP3K10	50
MLK3	MAP3K11	52
MRCKA	CDC42BPA	100
MRCKB	CDC42BPB	100
MST1	STK4	68
MST1R	MST1R	79
MST2	STK3	60
MST3	STK24	83
MST4	MST4	65
MTOR	FRAP1	71
MUSK	MUSK	100
MYLK	MYLK	44
MYLK2	MYLK2	100
MYLK4	MYLK4	92
MYO3A	MYO3A	75
MYO3B	MYO3B	100
NDR1	STK38	92
NDR2	STK38L	94
NEK1	NEK1	25
NEK11	NEK11	50
NEK2	NEK2	70
NEK3	NEK3	84
NEK4	NEK4	100
NEK5	NEK5	80
NEK6	NEK6	94
NEK7	NEK7	100
NEK9	NEK9	81
NIM1	MGC42105	100
NLK	NLK	78
OSR1	OXS1	85
p38-alpha	MAPK14	100
p38-beta	MAPK11	77
p38-delta	MAPK13	83
p38-gamma	MAPK12	100
PAK1	PAK1	89
PAK2	PAK2	76
PAK3	PAK3	50
PAK4	PAK4	53
PAK6	PAK6	53
PAK7	PAK7	38
PCK1	PCK1	100
PCK2	PCK2	99
PCK3	PCK3	100
PDGFRA	PDGFRA	71

## Anhang

PDGFRB	PDGFRB	39
PDPK1	PDPK1	100
PFCDPK1(P.falciparum)	PFB0815w	6,1
PFPK5(P.falciparum)	MAL13P1.279	79
PFTAIRE2	PFTK2	46
PFTK1	PFTK1	94
PHKG1	PHKG1	66
PHKG2	PHKG2	42
PIK3C2B	PIK3C2B	41
PIK3C2G	PIK3C2G	85
PIK3CA	PIK3CA	100
PIK3CA(C420R)	PIK3CA	100
PIK3CA(E542K)	PIK3CA	100
PIK3CA(E545A)	PIK3CA	87
PIK3CA(E545K)	PIK3CA	100
PIK3CA(H1047L)	PIK3CA	100
PIK3CA(H1047Y)	PIK3CA	100
PIK3CA(I800L)	PIK3CA	100
PIK3CA(M1043I)	PIK3CA	100
PIK3CA(Q546K)	PIK3CA	100
PIK3CB	PIK3CB	88
PIK3CD	PIK3CD	76
PIK3CG	PIK3CG	61
PIK4CB	PI4KB	37
PIM1	PIM1	85
PIM2	PIM2	100
PIM3	PIM3	87
PIP5K1A	PIP5K1A	100
PIP5K1C	PIP5K1C	5,3
PIP5K2B	PIP4K2B	100
PIP5K2C	PIP4K2C	100
PKAC-alpha	PRKACA	46
PKAC-beta	PRKACB	28
PKMYT1	PKMYT1	49
PKN1	PKN1	54
PKN2	PKN2	51
PKNB(M.tuberculosis)	pknB	43
PLK1	PLK1	89
PLK2	PLK2	57
PLK3	PLK3	79
PLK4	PLK4	62
PRKCD	PRKCD	48
PRKCE	PRKCE	14
PRKCH	PRKCH	31

## Anhang

PRKCI	PRKCI	90
PRKCQ	PRKCQ	42
PRKD1	PRKD1	90
PRKD2	PRKD2	95
PRKD3	PRKD3	70
PRKG1	PRKG1	87
PRKG2	PRKG2	100
PRKR	EIF2AK2	37
PRKX	PRKX	82
PRP4	PRPF4B	100
PYK2	PTK2B	47
QSK	KIAA0999	100
RAF1	RAF1	65
RET	RET	25
RET(M918T)	RET	17
RET(V804L)	RET	38
RET(V804M)	RET	42
RIOK1	RIOK1	90
RIOK2	RIOK2	3
RIOK3	RIOK3	88
RIPK1	RIPK1	100
RIPK2	RIPK2	59
RIPK4	RIPK4	100
RIPK5	DSTKY	35
ROCK1	ROCK1	50
ROCK2	ROCK2	58
ROS1	ROS1	24
RPS6KA4(Kin.Dom.1-N-terminal)	RPS6KA4	78
RPS6KA4(Kin.Dom.2-C-terminal)	RPS6KA4	100
RPS6KA5(Kin.Dom.1-N-terminal)	RPS6KA5	94
RPS6KA5(Kin.Dom.2-C-terminal)	RPS6KA5	100
RSK1(Kin.Dom.1-N-terminal)	RPS6KA1	46
RSK1(Kin.Dom.2-C-terminal)	RPS6KA1	33
RSK2(Kin.Dom.1-N-terminal)	RPS6KA3	50
RSK3(Kin.Dom.1-N-terminal)	RPS6KA2	88
RSK3(Kin.Dom.2-C-terminal)	RPS6KA2	86
RSK4(Kin.Dom.1-N-terminal)	RPS6KA6	84
RSK4(Kin.Dom.2-C-terminal)	RPS6KA6	27
S6K1	RPS6KB1	90
SBK1	SBK1	100

## Anhang

SgK110	SgK110	98
SGK3	SGK3	100
SIK	SIK1	68
SIK2	SIK2	66
SLK	SLK	31
SNARK	NUAK2	57
SNRK	SNRK	100
SRC	SRC	36
SRMS	SRMS	96
SRPK1	SRPK1	100
SRPK2	SRPK2	100
SRPK3	SRPK3	100
STK16	STK16	51
STK33	STK33	75
STK35	STK35	100
STK36	STK36	67
STK39	STK39	91
SYK	SYK	100
TAK1	MAP3K7	12
TAOK1	TAOK1	6,8
TAOK2	TAOK2	12
TAOK3	TAOK3	29
TBK1	TBK1	79
TEC	TEC	86
TESK1	TESK1	52
TGFBR1	TGFBR1	98
TGFBR2	TGFBR2	49
TIE1	TIE1	82
TIE2	TEK	80
TLK1	TLK1	54
TLK2	TLK2	86
TNIK	TNIK	50
TNK1	TNK1	23
TNK2	TNK2	23
TNNI3K	TNNI3K	20
TRKA	NTRK1	30
TRKB	NTRK2	23
TRKC	NTRK3	49
TRPM6	TRPM6	6,2
TSSK1B	TSSK1B	87
TTK	TTK	37
TXK	TXK	22
TYK2(JH1domain-catalytic)	TYK2	18
TYK2(JH2domain-pseudokinase)	TYK2	100

TYRO3	TYRO3	91
ULK1	ULK1	100
ULK2	ULK2	87
ULK3	ULK3	100
VEGFR2	KDR	99
VRK2	VRK2	2,4
WEE1	WEE1	34
WEE2	WEE2	35
YANK1	STK32A	69
YANK2	STK32B	81
YANK3	STK32C	83
YES	YES1	61
YSK1	STK25	55
YSK4	YSK4	0
ZAK	ZAK	100
ZAP70	ZAP70	100

**Tabelle 12.** ATPase-Screening (ACTIVX BIOSCIENCES, INC.) von **38** bei einer Screeningkonzentration von 100 µM.

Gen	Peptidsequenz	Inhibition / %
ABCB10	NVHFAYPARPEVPIFQDFSLSPSGSVTALVGPSGSGk STVLSLLLR	30,6
ABCC1 (ATP1)	SDPPTLNGITFSIPEGALVAVVGQVGCgkSSLLSALLA EMDKVEGHVAIK	41,1
ABCC4 (ATP1)	ASETPTLQGLSFTVRPGELLAVVGPVGAGkSSLLSAVL GELAPSHGLVSVHGR	-0,8
ABCC4 (ATP2)	TGAGkSSLISALFR	-17,7
ABCD1	VEEGMHLLITGPNGCGkSSLFR	-28,7
ABCD3	SGANVLICGPNGCGkSSLFR	3,6
ABCF1 (ATP2)	ICIVGPNGVGkSTLLLLLTGK	-13,9
ABCF2 (ATP1)	YGLIGLNGIGkSMLLSAIGK	-11
ABCF2 (ATP2)	VALVGPNGAGkSTLLK	-31,7
ABCF3 (ATP2)	ICVVGENGAGkSTMLK	-36,9
AFG3L2	GAILTGPPTGkTLLAK	-19,4
ATAD1	HVDLLEVAQETDGFSGSDLkEMCR	17,2
ATAD2,ATAD2B	GCLFYGPPTGkTLVAR	-15,9
C1orf57	HVFLTGPPTGkTTLHK	-52,2
CLPB	RKENGWYDEEHPLVFLFLGSSGIGkTELAK	-5,6
DYNC1H1 (ATP1)	LGGSPFGPAGTgkTESVK	-48,6
DYNC1H1 (ATP4)	QPQGHLLIGVSGAGkTTLRSR	-44,2
KATNA1	TLLAKAVATECK	-39,4
KIAA0564	LGHILVVDEADKAPTNVTCILkTLVENGEMILADGRR	52,8
LONP1	ILCFYGPPTGkTSIAR	-12
MCM2	SQFLkYIEK	-18,9

# Anhang

MCM3	GDINILLIGDPSVAKSQLLR	-38,9
MCM4	SLFSDkQMIK	2,3
MCM6	GDINVCIVGDPSTAKSQFLK	-7,5
MCM6	SQFLKHVEEFSPR	-25,6
<b>MDN1</b>	<b>SSSVFAGkQGFI</b> TLR	<b>90,2</b>
<b>MDN1 (ATP3)</b>	<b>VVSAGTYPVLIQGETSVGkTSLIQWLAAATGNHCV</b> <b>R</b>	<b>90,4</b>
NSF	VWIGIKK	-35,6
NSF (ATP1)	GILLYGPPGCGkTLLAR	-13,9
NVL (ATP1)	GVLLHGPPGCGkTLLAHAIAGELDLPILK	-20,5
NVL (ATP2)	ALGLVTPAGVLLAGPPGCGkTLLAK	-7,1
PSMC1	GVILYGPPGTGkTLLAK	-11,4
PSMC2	GVLLFGPPGTGkTLCAR	-17
PSMC3	GVLMYGPPGTGkTLLAR	8,5
PSMC4	GVLMYGPPGCGkTMLAK	-5,9
PSMC5	GVLLYGPPGTGkTLLAR	-11,7
PSMC6	GCLLYGPPGTGkTLLAR	3,5
RFC2	EGNVPNIHAGPPGTGkTTSILCLAR	-30,4
RFC4	SLEGADLPNLLFYGPPGTGkTSTILAAAR	-26,7
RFC5	FINEDRLPHLLLYGPPGTGkTSTILACAK	-27,5
RUVBL1	AVLLAGPPGTGkTALALAIQELGSK	-32,6
RUVBL2	AVLIAGQPGTGkTAIAMGMAQALGPDPFTAIGSE IFSLEMSK	14,1
TOR1A	KPLTSLHGWGTGkNFVSK	7,8
TOR1B	KPLTSLHGWAGTGkNFVSQIVAENLHPK	54,4
TOR2A,TOR2X	AFVRDPAPTGPLVLSLHGWGTGkSYVSSLLAHYLFQ GGLR	19,6
TOR3A	ALALSFHGWSGTGkNFVAR	-32,6
VCP	IVSQLLTLMGDLKQR	-7,6
VCP (ATP1)	GILLYGPPGTGkTLIAR	-20,8
VCP (ATP2)	GVLFYGPPGCGkTLLAK	-15,6
VCP (ATP2)	TLLAKAIANECQANFISIK	-20
VPS4A, VPS4B	GILLFGPPGTGkSYLAK	0,8
YME1L1	GILLVGPPGTGkTLLAR	6,6
AARS	AGGkHNDLDDVGKDVIYHHTFFEMLGWSWFGDYFK	-1,8
AARS	ILPGNMkDNFWEMGDTGPCGPCSEIHYDR	-19,3
EPRS	WEFkHPQPFLR	20,2
GARS	TSGHVDkFADFMVK	-10,5
KARS	KEICNAYTELNDPMR	-21,8
NARS	FPVEIKSFYMQR	-24,6
QARS	TGDKWCIYPTYDYTHCLCDSIEHITHSLCTKEFQAR	-12,4
SARS	kLDLEAWFPGSGAFR	-0,6
ACTA2,ACTC1,ACTB,ACTG1,ACT G2,ACTBL2	kYSVWIGGSILASLSTFQQMWISK	20,7



# Anhang

ACTB,ACTG (POTEE,POTEF)	DNGSGMCKAGFAGDDAPR	3,3
ACTB,ACTG1	KYSVWIGGSILASLSTFQQMWISKQEYDESGPSIVHR	-11,6
ACTR2	KHMFVFLGGAVLADIMK	-12,8
ACTR2	VVCDNGTGFVKCGYAGSNFPEHIFPALVGRPIIR	26,7
ACTR3	DREVGIPPEQSLETAkAVK	-22
ACTR3	LPACVVDCGTGYTKLGYAGNTEPQFIIPSCIAIK	-12,9
ACACA	DVDDGLQAAEEVGYPVMIKASEGGGGK	-6,7
ACACA	KVNNADDFPNLFR	13,5
<b>ACLY</b>	<b>GkLGLVGVNLTLDGVK</b>	<b>60,3</b>
ACLY	LLQDHPWLLSQNLVVKPDQLIKR	42,3
<b>CAD</b>	<b>WDLSkFLR</b>	<b>86,5</b>
GART	AFTKPEEACSFILSADFPALVVkASGLAAGK	-18,3
GART	ASGLAAGkGVIVAK	-18,2
GART	SAGVQCFGPTAEAAQLESSkR	-6,3
GART	TVAPMPPAQDHkR	-5,2
MCCC1	HQkIIIEAPAPGIK	-11,5
MCCC1	IGYPVMikAVR	6,9
SUCLA2	DVVIKAQVLAGGR	-18,2
SUCLA2	GkGTFESGLK	1,2
ATP5B	IGLFGGAGVGkTVLIMELINNVAK	33,3
BAT1	SGMGkTAVFVLATLQQLPVTGQVSVLVMCHTR	-14,6
DDX17	STCIYGGAPkGPQIR	-28,8
DDX21	TGTGkTFSFAIPLIEK	23
DDX39	FGTkGLAITFVSDENDAK	-30,5
DDX39	YQQFkDFQR	-39,5
DDX3X	DLMACAQTGSGkTAAFLPILSQIYSDGPGEALR	-25,5
DHX15	HQSFVLVGETGSGkTTQIPQWCVEYMR	-13,8
DHX36	ELVNLIDNHQVTVISGETGCGkTTQVTQFILDNYIER	24,4
SNRNP200	AKYAQDEHLITTFVPVFEPLPPQYFIR	18,4
SNRNP200	LATYGITVAELTGDHQLCKEEISATQIIVCTPEKWDIIT R	1,5
UPF1	QNGNPVLVCAPSNIABVDQLTEKIHQTGLK	-41,5
UPF1	TVLQRPLSLIQGPPGTGkTVTSATIVYHLAR	-5,8
XRCC5	FFMGNNQVLkVFAAR	20,7
CCT2	GMDKILLSSGR	-18,6
CCT3	ISIPVDISDSMMLNIIINSSITTKAISR	-0,5
CCT4	DALSDLALHFLNkMK	-14,3
CCT4	GIHPTIISESFQkALEK	9,3
CCT5	ISDSVLVDIKDTEPLIQTAkTTLGSK	-14,2
CCT7	GkATISNDGATILK	-17,5
HSP60 (GroEL)	DGVTVAkSIDLK	29,5
HSP60 (GroEL)	TVIIEQSWGSPkVTK	-24,2
TCP1 (CCT1)	VLCELADLQDKEVGDGTTSVVIIAAELLK	-23,1
HSPA1A,HSPA1B	LIGDAAkNQVALNPQNTVFDAK	-18,4

# Anhang

HSPA1A,HSPA1B	LIGDAAkNQVALNPQNTVFDAKR	-26
HSPA5 (GRP78)	LIGDAAkNQLTSNPENTVFDAK	-12,4
HSPA5 (GRP78)	LIGDAAkNQLTSNPENTVFDAKR	-18,8
HSPA8	LIGDAAkNQVAMNPTNTVFDAK	-15,7
HSPA8	LIGDAAkNQVAMNPTNTVFDAKR	-17,6
HSPA9 (GRP75)	LVGMpAkR	-69,5
HYOU1	kTPVIVTLKENER	-19,1
HSP90AA	RAPFDLFENRkK	1,1
HSP90AA,HSP90AB	ADLINNLGTIAkSGTK	-19
HSP90AA,HSP90AB	TLTIVDTGIGMTKADLINNLGTIAkSGTK	-21,2
HSP90AB	APFDLFENkK	-3,4
HSP90AB	RAPFDLFENkK	-9,7
HSP90AB	RAPFDLFENkKK	-50
HSP90AB,HSP90AA	TLTLVDTGIGMTKADLINNLGTIAkSGTK	-21,2
TRA1 (GRP94)	GLFDEYGSkK	-23,8
TRA1 (GRP94)	NLGTIAkSGTSEFLNK	-3,1
TRAP1 (HSP75)	KVLIQTkATDILPK	-1,3
TRAP1 (HSP75)	SGSkAFLDALQNQAEASSK	-6,2
TRAP1 (HSP75)	VLIQTkATDILPK	-1,3
AHCY	SkFDNLYGCR	-26
ALDH16A1	DSSGNLHGYVAEGGAkDIR	-40,4
APRT	GkLPGPTLWASYSLEYGK	-7,4
ASNA1	HKIQAKYLDQMEDLYEDFHIVK	-33,6
ASNA1	WIFVGGkGGVGK	-2,1
ASS1	FIGMkSR	-41,2
ASS1	QHGIPIVTPkNPWSMDENLMHISYEAGILENPK	-15,8
COASY	MLGNLLRPPYERPELPTCLYVIGLTGISGSGkSSIAQR	3,2
COASY	SKLLPELLQPYTER	5,8
DCTPP1	KYTELPHGAISEDQAVGPADIPCDSTGQTST	-18,4
DERA	TVkKEWQAAWLLK	-3,4
DUS1L	TKEQkGPLSGAASWEHIK	-25,1
FDPS	IGTDIQDNkCSWLvvQCLQR	23,8
GATB (PET112L)	IkQIQLEQDSGK	-83,3
GATB (PET112L)	kHYFYADLPAGYQITQQR	-33,3
GMPS	AELIKTHHNDTELIR	-48,6
HDDC3	LVEEVTDDKTLpKLER	4,4
HDDC3	RkDPEGTPYINHPIGVAR	-24,1
HPRT1	LkSYCNDQSTGDIK	24,4
IMPDH2	GMGSLDAMDkHLSSQNR	-32,1
LIG1	RFEEAAFTCEYkYDGGQR	-60,9
LIG1	VREDkQPEQATTSAQVACLyr	-32,1
ME2	AkIDSYQEPFTHSAPESIPDTFEDAVNIlkPSTIIGVAG AGR	-12,1
ME2	IWMFDkYGLLVK	-6,9

# Anhang

ME2	SIVDNWPENHVkAVVVTdGER	-26,2
MTHFD1	YVVVTGITPTPLGEGkSTTTIGLVQALGAHLYQNVFA CVR	-29,1
NADSYN1	YDCSSADINPIGGISKTDLR	-19,5
OLA1	IGIVGLPNVGkSTFFNVLTNSQASAENFPFCTIDPNES R	-11,7
PAICS	SWLPQNCTLVDMkIEFGVDVTTK	6
PAICS	TkEVYELLDSPGK	6,6
PAICS	VELFFkDDANNDPQWSEEQLIAAK	-4,6
PDE12	IkQHEGLATFYR	-32,5
PFAS	HWFFkGQLHVDGQK	-6,7
POLR3A	MAQELKYGDIVER	-36,1
PPAT	CGLPYVEVLCKNR	-12,9
PPAT	kFGVLSDNFK	-18,2
PPCS (COAB)	AFIISFKLETDPaIVINR	-23,9
PRKAG1	GRVVDIYskFDVINLAAEK	-5,8
PRKAG1	LPVIDPESGNTLYILThkR	-24,3
PRKAG1, PRKAG2	VVDIYskFDVINLAAEK	-10,2
PRKAG2	ISALPVVDESgKVVDIYskFDVINLAAEK	-14,4
PRKAG2	LPVIDPIsgNALYILThkR	-3,3
PSMD9	HNIICLQNDHkAVMK	-35,6
RRM1	VMFDkITSR	-31,5
TRMU	TPNPDIVCNkHIK	-34
TTL	SSAGAkGEGILISSEASELLDFIDNQGVHVIQK	-29,5
TTLL12	LSQERPGVLLNQFCENLLTVkDCLASIAR	29,1
TTLL12	WGEDNHWICKPWNLAR	35,7
MYH10	FSkVEDMAELTCLNEASVLHNLK	-16,6
IDI1, IDI2	QQVQLLAEMCILIDENDNKIGAETkK	7,1
<b>NUDT1</b>	<b>LYTLVLVLQPQRVLLGMkK</b>	<b>72,2</b>
NUDT1	WNGFGGkVQEGETIEDGAR	46,8
NUDT2	NKPkTVIYWLAEVkDYDVEIR	24,9
NUDT2	VDNNAIEFLLQASDGIHHWTPPkGHVEPGEDDLET ALR	26,6
ATP2B1	YGDLLPADGILIQGNLkIDESSLTGESDHVKK	-23,9
AK1	IIFVVGGPGSGkGTQCEK	-25,8
AK1	TKIIFVVGGPGSGkGTQCEK	-23
AK2	AVLLGPPGAGkGTQAPR	-33,2
CMPK1	MKPLVVfVLGGPGAGkGTQCAR	-15,1
DCK	ISIEGNIAAGkSTFVNILK	32,4
MVK	GLHskLTGAGGGGCGITLLKPGLEQPEVEATK	18,5
NME1,NME2	TFIAIkPDGVQR	-51,9
NME2	SAEKEISLWFkPEELVDYK	2,5
NME3	GDFCIEVGkNLIHGSDSVESAR	24,2
NRK1	TFIIGISGVTNSGkTTLAK	-19,7

## Anhang

PGK1	ALESPERPFLAILGGAKVADK	9,5
PKM2	AEGSDVANAVLDGADCIMLSGETAkGDYPLEAVR	0,7
PRPS1	NCTIVSPDAGGAkR	-15,9
PRPS2,PRPS1L1	NCIIVSPDAGGAkR	-11,4
PVMK	SGkDFVTEALQSR	-16
RBKS	FFIGFGGkGANQCVQAAR	15,1
TK2	TTCLEFFSNATDVEVLTEPVSkWR	-6,2
ATG7	FLLLTfADLkK	4,2
ATG7	ISYSNPVRQPLYEFEDCLGGGKPkALAAADR	-20,8
ATG7	QPLYEFEDCLGGGKPkALAAADR	-17,9
UBA1	GNVQVVIPFLTESYSSSQDPPEkSIPICTLK	-15,5
UBA1	MYPIDFEkDDDSNFHMDFIVAASNLr	-9,6
UBA2	GDGAELIWDkDDPSAMDFVTSAANLr	9
UBA2	VHLAEKGDGAELIWDkDDPSAMDFVTSAANLr	-6,4
UBA3	DIGRPkAEVAAEFLNDR	-37,3
UBA3	DIGRPkAEVAAEFLNDRVPNCNVVPHFNK	-4
UBA5	LFFQPHQAGLSkVQAAEHTLr	1,2
UBA6	GMITVTDPDLIEkSNLNR	-8,8
UBA7	SQDVGRPkAEVAAAAAR	8,3

## Anhang

**Tabelle 13.** KINOMESCAN (DISCOVERx) für **44** bei einer Screeningkonzentration von 10 µM.

Ambit Gene Symbol	Entrez Gene Symbol	% der Kontrolle
AAK1	AAK1	13
ABL1(E255K)-phosphorylated	ABL1	56
ABL1(F317I)-nonphosphorylated	ABL1	54
ABL1(F317I)-phosphorylated	ABL1	67
ABL1(F317L)-nonphosphorylated	ABL1	45
ABL1(F317L)-phosphorylated	ABL1	63
ABL1(H396P)-nonphosphorylated	ABL1	16
ABL1(H396P)-phosphorylated	ABL1	44
ABL1(M351T)-phosphorylated	ABL1	40
ABL1(Q252H)-nonphosphorylated	ABL1	23
ABL1(Q252H)-phosphorylated	ABL1	47
ABL1(T315I)-nonphosphorylated	ABL1	96
ABL1(T315I)-phosphorylated	ABL1	87
ABL1(Y253F)-phosphorylated	ABL1	52
ABL1-nonphosphorylated	ABL1	23
ABL1-phosphorylated	ABL1	38
ABL2	ABL2	63
ACVR1	ACVR1	80
ACVR1B	ACVR1B	100
ACVR2A	ACVR2A	100
ACVR2B	ACVR2B	88
ACVRL1	ACVRL1	100
ADCK3	CABC1	86
ADCK4	ADCK4	100
AKT1	AKT1	100
AKT2	AKT2	70
AKT3	AKT3	100
ALK	ALK	72
AMPK-alpha1	PRKAA1	60
AMPK-alpha2	PRKAA2	66
ANKK1	ANKK1	62
ARK5	NUAK1	100
ASK1	MAP3K5	100
ASK2	MAP3K6	83
AURKA	AURKA	88
AURKB	AURKB	100

## Anhang

AURKC	AURKC	39
AXL	AXL	62
BIKE	BMP2K	1,8
BLK	BLK	15
BMPR1A	BMPR1A	100
BMPR1B	BMPR1B	42
BMPR2	BMPR2	88
BMX	BMX	69
BRAF	BRAF	28
BRAF(V600E)	BRAF	31
BRK	PTK6	88
BRSK1	BRSK1	91
BRSK2	BRSK2	82
BTK	BTK	66
BUB1	BUB1	91
CAMK1	CAMK1	97
CAMK1D	CAMK1D	99
CAMK1G	CAMK1G	64
CAMK2A	CAMK2A	41
CAMK2B	CAMK2B	68
CAMK2D	CAMK2D	60
CAMK2G	CAMK2G	72
CAMK4	CAMK4	100
CAMKK1	CAMKK1	49
CAMKK2	CAMKK2	88
CASK	CASK	63
CDC2L1	CDK11B	100
CDC2L2	CDC2L2	66
CDC2L5	CDK13	93
CDK11	CDK19	91
CDK2	CDK2	100
CDK3	CDK3	76
CDK4-cyclinD1	CDK4	88
CDK4-cyclinD3	CDK4	100
CDK5	CDK5	69
CDK7	CDK7	83
CDK8	CDK8	100
CDK9	CDK9	100
CDKL1	CDKL1	99
CDKL2	CDKL2	98
CDKL3	CDKL3	97
CDKL5	CDKL5	83
CHEK1	CHEK1	100
CHEK2	CHEK2	69

## Anhang

CIT	CIT	17
CLK1	CLK1	6,1
CLK2	CLK2	8,5
CLK3	CLK3	12
CLK4	CLK4	4,2
CSF1R	CSF1R	65
CSF1R-autoinhibited	CSF1R	42
CSK	CSK	100
CSNK1A1	CSNK1A1	69
CSNK1A1L	CSNK1A1L	84
CSNK1D	CSNK1D	31
CSNK1E	CSNK1E	38
CSNK1G1	CSNK1G1	82
CSNK1G2	CSNK1G2	100
CSNK1G3	CSNK1G3	100
CSNK2A1	CSNK2A1	70
CSNK2A2	CSNK2A2	44
CTK	MATK	96
DAPK1	DAPK1	100
DAPK2	DAPK2	70
DAPK3	DAPK3	93
DCAMKL1	DCLK1	96
DCAMKL2	DCLK2	60
DCAMKL3	DCLK3	100
DDR1	DDR1	100
DDR2	DDR2	95
DLK	MAP3K12	83
DMPK	DMPK	47
DMPK2	CDC42BPG	75
DRAK1	STK17A	80
DRAK2	STK17B	100
DYRK1A	DYRK1A	6,3
DYRK1B	DYRK1B	8,4
DYRK2	DYRK2	24
EGFR	EGFR	37
EGFR(E746-A750del)	EGFR	9,6
EGFR(G719C)	EGFR	45
EGFR(G719S)	EGFR	62
EGFR(L747-E749del, A750P)	EGFR	13
EGFR(L747-S752del, P753S)	EGFR	26
EGFR(L747-T751del,Sins)	EGFR	22
EGFR(L858R)	EGFR	24
EGFR(L858R,T790M)	EGFR	60
EGFR(L861Q)	EGFR	33

## Anhang

EGFR(S752-I759del)	EGFR	37
EGFR(T790M)	EGFR	17
EIF2AK1	EIF2AK1	100
EPHA1	EPHA1	100
EPHA2	EPHA2	100
EPHA3	EPHA3	70
EPHA4	EPHA4	89
EPHA5	EPHA5	72
EPHA6	EPHA6	76
EPHA7	EPHA7	75
EPHA8	EPHA8	63
EPHB1	EPHB1	82
EPHB2	EPHB2	97
EPHB3	EPHB3	72
EPHB4	EPHB4	100
EPHB6	EPHB6	7,3
ERBB2	ERBB2	42
ERBB3	ERBB3	98
ERBB4	ERBB4	53
ERK1	MAPK3	97
ERK2	MAPK1	71
ERK3	MAPK6	77
ERK4	MAPK4	91
ERK5	MAPK7	96
ERK8	MAPK15	64
ERN1	ERN1	68
FAK	PTK2	100
FER	FER	100
FES	FES	84
FGFR1	FGFR1	85
FGFR2	FGFR2	100
FGFR3	FGFR3	91
FGFR3(G697C)	FGFR3	100
FGFR4	FGFR4	100
FGR	FGR	55
FLT1	FLT1	100
FLT3	FLT3	54
FLT3(D835H)	FLT3	11
FLT3(D835Y)	FLT3	13
FLT3(ITD)	FLT3	21
FLT3(K663Q)	FLT3	43
FLT3(N841I)	FLT3	33
FLT3(R834Q)	FLT3	48
FLT3-autoinhibited	FLT3	61



## Anhang

FLT4	FLT4	75
FRK	FRK	100
FYN	FYN	50
GAK	GAK	17
GCN2(Kin.Dom.2,S808G)	EIF2AK4	45
GRK1	GRK1	95
GRK4	GRK4	7,2
GRK7	GRK7	36
GSK3A	GSK3A	100
GSK3B	GSK3B	96
HASPIN	GSG2	30
HCK	HCK	77
HIPK1	HIPK1	9,8
HIPK2	HIPK2	35
HIPK3	HIPK3	13
HIPK4	HIPK4	13
HPK1	MAP4K1	78
HUNK	HUNK	59
ICK	ICK	100
IGF1R	IGF1R	100
IKK-alpha	CHUK	100
IKK-beta	IKBKB	100
IKK-epsilon	IKBKE	84
INSR	INSR	58
INSRR	INSRR	80
IRAK1	IRAK1	34
IRAK3	IRAK3	19
IRAK4	IRAK4	56
ITK	ITK	76
JAK1(JH1domain-catalytic)	JAK1	100
JAK1(JH2domain-pseudokinase)	JAK1	20
JAK2(JH1domain-catalytic)	JAK2	12
JAK3(JH1domain-catalytic)	JAK3	20
JNK1	MAPK8	83
JNK2	MAPK9	88
JNK3	MAPK10	73
KIT	KIT	29
KIT(A829P)	KIT	37
KIT(D816H)	KIT	20
KIT(D816V)	KIT	14
KIT(L576P)	KIT	11
KIT(V559D)	KIT	19
KIT(V559D,T670I)	KIT	100
KIT(V559D,V654A)	KIT	83

## Anhang

KIT-autoinhibited	KIT	70
LATS1	LATS1	58
LATS2	LATS2	62
LCK	LCK	20
LIMK1	LIMK1	43
LIMK2	LIMK2	49
LKB1	STK11	46
LOK	STK10	100
LRRK2	LRRK2	77
LRRK2(G2019S)	LRRK2	100
LTK	LTK	96
LYN	LYN	75
LZK	MAP3K13	100
MAK	MAK	100
MAP3K1	MAP3K1	86
MAP3K15	MAP3K15	100
MAP3K2	MAP3K2	43
MAP3K3	MAP3K3	89
MAP3K4	MAP3K4	100
MAP4K2	MAP4K2	31
MAP4K3	MAP4K3	58
MAP4K4	MAP4K4	20
MAP4K5	MAP4K5	100
MAPKAPK2	MAPKAPK2	100
MAPKAPK5	MAPKAPK5	100
MARK1	MARK1	88
MARK2	MARK2	47
MARK3	MARK3	61
MARK4	MARK4	86
MAST1	MAST1	91
MEK1	MAP2K1	85
MEK2	MAP2K2	100
MEK3	MAP2K3	66
MEK4	MAP2K4	48
MEK5	MAP2K5	10
MEK6	MAP2K6	78
MELK	MELK	53
MERTK	MERTK	53
MET	MET	79
MET(M1250T)	MET	88
MET(Y1235D)	MET	87
MINK	MINK1	26
MKK7	MAP2K7	100
MKNK1	MKNK1	100

## Anhang

<b>MKNK2</b>	<b>MKNK2</b>	<b>2,8</b>
MLCK	MYLK3	67
MLK1	MAP3K9	28
MLK2	MAP3K10	23
MLK3	MAP3K11	49
MRCKA	CDC42BPA	56
MRCKB	CDC42BPB	84
MST1	STK4	84
MST1R	MST1R	100
MST2	STK3	41
MST3	STK24	76
MST4	MST4	57
MTOR	MTOR	100
MUSK	MUSK	80
MYLK	MYLK	73
MYLK2	MYLK2	100
MYLK4	MYLK4	3
MYO3A	MYO3A	100
MYO3B	MYO3B	100
NDR1	STK38	100
NDR2	STK38L	63
NEK1	NEK1	96
NEK11	NEK11	46
NEK2	NEK2	100
NEK3	NEK3	64
NEK4	NEK4	100
NEK5	NEK5	70
NEK6	NEK6	57
NEK7	NEK7	97
NEK9	NEK9	100
NIM1	MGC42105	100
NLK	NLK	87
OSR1	OXS1	62
p38-alpha	MAPK14	90
p38-beta	MAPK11	86
p38-delta	MAPK13	92
p38-gamma	MAPK12	100
PAK1	PAK1	90
PAK2	PAK2	70
PAK3	PAK3	48
PAK4	PAK4	71
PAK6	PAK6	100
PAK7	PAK7	89
PCTK1	CDK16	85

## Anhang

PCTK2	CDK17	100
PCTK3	CDK18	46
PDGFRA	PDGFRA	69
PDGFRB	PDGFRB	22
PDPK1	PDPK1	98
PFCDPK1(P.falciparum)	CDPK1	16
PFPK5(P.falciparum)	MAL13P1.279	100
PFTAIRE2	CDK15	96
PFTK1	CDK14	75
PHKG1	PHKG1	98
PHKG2	PHKG2	63
PIK3C2B	PIK3C2B	99
PIK3C2G	PIK3C2G	88
PIK3CA	PIK3CA	86
PIK3CA(C420R)	PIK3CA	90
PIK3CA(E542K)	PIK3CA	100
PIK3CA(E545A)	PIK3CA	94
PIK3CA(E545K)	PIK3CA	100
PIK3CA(H1047L)	PIK3CA	100
PIK3CA(H1047Y)	PIK3CA	65
PIK3CA(I800L)	PIK3CA	81
PIK3CA(M1043I)	PIK3CA	100
PIK3CA(Q546K)	PIK3CA	93
PIK3CB	PIK3CB	100
PIK3CD	PIK3CD	69
PIK3CG	PIK3CG	41
PIK4CB	PI4KB	7,9
PIM1	PIM1	35
PIM2	PIM2	62
PIM3	PIM3	57
PIP5K1A	PIP5K1A	24
PIP5K1C	PIP5K1C	33
PIP5K2B	PIP4K2B	2,6
PIP5K2C	PIP4K2C	100
PKAC-alpha	PRKACA	81
PKAC-beta	PRKACB	81
PKMYT1	PKMYT1	93
PKN1	PKN1	42
PKN2	PKN2	24
PKNB(M.tuberculosis)	pknB	58
PLK1	PLK1	100
PLK2	PLK2	83
PLK3	PLK3	100
PLK4	PLK4	64

## Anhang

PRKCD	PRKCD	70
PRKCE	PRKCE	25
PRKCH	PRKCH	34
PRKCI	PRKCI	100
PRKCQ	PRKCQ	66
PRKD1	PRKD1	100
PRKD2	PRKD2	100
PRKD3	PRKD3	83
PRKG1	PRKG1	100
PRKG2	PRKG2	100
PRKR	EIF2AK2	40
PRKX	PRKX	95
PRP4	PRPF4B	11
PYK2	PTK2B	92
QSK	KIAA0999	100
RAF1	RAF1	69
RET	RET	100
RET(M918T)	RET	61
RET(V804L)	RET	68
RET(V804M)	RET	89
RIOK1	RIOK1	5,4
RIOK2	RIOK2	41
RIOK3	RIOK3	2,6
RIPK1	RIPK1	74
RIPK2	RIPK2	76
RIPK4	RIPK4	18
RIPK5	DSTYK	75
ROCK1	ROCK1	91
ROCK2	ROCK2	61
ROS1	ROS1	63
RPS6KA4(Kin.Dom.1-N-terminal)	RPS6KA4	100
RPS6KA4(Kin.Dom.2-C-terminal)	RPS6KA4	86
RPS6KA5(Kin.Dom.1-N-terminal)	RPS6KA5	100
RPS6KA5(Kin.Dom.2-C-terminal)	RPS6KA5	59
RSK1(Kin.Dom.1-N-terminal)	RPS6KA1	100
RSK1(Kin.Dom.2-C-terminal)	RPS6KA1	27
RSK2(Kin.Dom.1-N-terminal)	RPS6KA3	72
RSK2(Kin.Dom.2-C-terminal)	RPS6KA3	54
RSK3(Kin.Dom.1-N-terminal)	RPS6KA2	100
RSK3(Kin.Dom.2-C-terminal)	RPS6KA2	79

## Anhang

RSK4(Kin.Dom.1-N-terminal)	RPS6KA6	59
RSK4(Kin.Dom.2-C-terminal)	RPS6KA6	36
S6K1	RPS6KB1	100
SBK1	SBK1	79
SGK	SGK1	26
SgK110	SgK110	100
SGK3	SGK3	59
SIK	SIK1	31
SIK2	SIK2	60
SLK	SLK	100
SNARK	NUAK2	52
SNRK	SNRK	96
SRC	SRC	34
SRMS	SRMS	41
<b>SRPK1</b>	<b>SRPK1</b>	<b>0,3</b>
SRPK2	SRPK2	41
SRPK3	SRPK3	5,7
STK16	STK16	100
STK33	STK33	55
STK35	STK35	66
STK36	STK36	25
STK39	STK39	100
SYK	SYK	96
TAK1	MAP3K7	17
TAOK1	TAOK1	22
TAOK2	TAOK2	100
TAOK3	TAOK3	54
TBK1	TBK1	67
TEC	TEC	77
TESK1	TESK1	39
TGFBR1	TGFBR1	100
TGFBR2	TGFBR2	40
TIE1	TIE1	60
TIE2	TEK	100
TLK1	TLK1	67
TLK2	TLK2	100
TNIK	TNIK	37
TNK1	TNK1	42
TNK2	TNK2	33
TNNI3K	TNNI3K	71
TRKA	NTRK1	57
TRKB	NTRK2	36
TRKC	NTRK3	49
TRPM6	TRPM6	77

## Anhang

TSSK1B	TSSK1B	100
TTK	TTK	45
TXK	TXK	12
TYK2(JH1domain-catalytic)	TYK2	34
TYK2(JH2domain-pseudokinase)	TYK2	31
TYRO3	TYRO3	87
ULK1	ULK1	39
ULK2	ULK2	89
ULK3	ULK3	43
VEGFR2	KDR	100
VRK2	VRK2	77
WEE1	WEE1	31
WEE2	WEE2	61
WNK1	WNK1	97
WNK3	WNK3	65
YANK1	STK32A	84
YANK2	STK32B	100
YANK3	STK32C	72
YES	YES1	75
YSK1	STK25	89
YSK4	YSK4	5,8
ZAK	ZAK	76
ZAP70	ZAP70	97

**Tabelle 14.** KINOMESCAN (DISCOVERx) für **103** bei einer Screeningkonzentration von 1 µM.

KINOMEScan Gene Symbol	Entrez Gene Symbol	% der Kontrolle
AAK1	AAK1	86
ABL1(E255K)-phosphorylated	ABL1	100
ABL1(F317I)-nonphosphorylated	ABL1	100
ABL1(F317I)-phosphorylated	ABL1	94
ABL1(F317L)-nonphosphorylated	ABL1	100
ABL1(F317L)-phosphorylated	ABL1	100
ABL1(H396P)-nonphosphorylated	ABL1	100
ABL1(H396P)-phosphorylated	ABL1	100
ABL1(M351T)-phosphorylated	ABL1	100
ABL1(Q252H)-nonphosphorylated	ABL1	100
ABL1(Q252H)-phosphorylated	ABL1	100

## Anhang

ABL1(T315I)-nonphosphorylated	ABL1	100
ABL1(T315I)-phosphorylated	ABL1	100
ABL1(Y253F)-phosphorylated	ABL1	100
ABL1-nonphosphorylated	ABL1	79
ABL1-phosphorylated	ABL1	88
ABL2	ABL2	77
ACVR1	ACVR1	100
ACVR1B	ACVR1B	96
ACVR2A	ACVR2A	100
ACVR2B	ACVR2B	100
ACVRL1	ACVRL1	81
ADCK3	CABC1	100
ADCK4	ADCK4	100
AKT1	AKT1	65
AKT2	AKT2	100
AKT3	AKT3	100
ALK	ALK	100
ALK(C1156Y)	ALK	100
ALK(L1196M)	ALK	100
AMPK-alpha1	PRKAA1	100
AMPK-alpha2	PRKAA2	100
ANKK1	ANKK1	54
ARK5	NUAK1	100
ASK1	MAP3K5	100
ASK2	MAP3K6	100
AURKA	AURKA	100
AURKB	AURKB	97
AURKC	AURKC	100
AXL	AXL	100
BIKE	BMP2K	100
BLK	BLK	89
BMPR1A	BMPR1A	90
BMPR1B	BMPR1B	100
BMPR2	BMPR2	100
BMX	BMX	67
BRAF	BRAF	100
BRAF(V600E)	BRAF	100
BRK	PTK6	100
BRSK1	BRSK1	90
BRSK2	BRSK2	100
BTK	BTK	65
BUB1	BUB1	100
CAMK1	CAMK1	100



## Anhang

CAMK1D	CAMK1D	100
CAMK1G	CAMK1G	100
CAMK2A	CAMK2A	100
CAMK2B	CAMK2B	100
CAMK2D	CAMK2D	100
CAMK2G	CAMK2G	92
CAMK4	CAMK4	100
CAMKK1	CAMKK1	96
CAMKK2	CAMKK2	84
CASK	CASK	100
CDC2L1	CDK11B	100
CDC2L2	CDC2L2	100
CDC2L5	CDK13	98
CDK11	CDK19	100
CDK2	CDK2	93
CDK3	CDK3	100
CDK4-cyclinD1	CDK4	97
CDK4-cyclinD3	CDK4	89
CDK5	CDK5	100
CDK7	CDK7	91
CDK8	CDK8	92
CDK9	CDK9	75
CDKL1	CDKL1	84
CDKL2	CDKL2	100
CDKL3	CDKL3	100
CDKL5	CDKL5	100
CHEK1	CHEK1	100
CHEK2	CHEK2	100
CIT	CIT	97
CLK1	CLK1	100
CLK2	CLK2	100
CLK3	CLK3	99
CLK4	CLK4	100
CSF1R	CSF1R	100
CSF1R-autoinhibited	CSF1R	53
CSK	CSK	100
CSNK1A1	CSNK1A1	100
CSNK1A1L	CSNK1A1L	81
CSNK1D	CSNK1D	100
CSNK1E	CSNK1E	100
CSNK1G1	CSNK1G1	100
CSNK1G2	CSNK1G2	97
CSNK1G3	CSNK1G3	82
CSNK2A1	CSNK2A1	71

## Anhang

CSNK2A2	CSNK2A2	100
CTK	MATK	100
DAPK1	DAPK1	100
DAPK2	DAPK2	100
DAPK3	DAPK3	100
DCAMKL1	DCLK1	100
DCAMKL2	DCLK2	100
DCAMKL3	DCLK3	100
DDR1	DDR1	100
DDR2	DDR2	100
DLK	MAP3K12	100
DMPK	DMPK	91
DMPK2	CDC42BPG	84
DRAK1	STK17A	100
DRAK2	STK17B	89
DYRK1A	DYRK1A	99
DYRK1B	DYRK1B	100
DYRK2	DYRK2	100
EGFR	EGFR	62
EGFR(E746-A750del)	EGFR	16
EGFR(G719C)	EGFR	100
EGFR(G719S)	EGFR	100
EGFR(L747-E749del, A750P)	EGFR	57
EGFR(L747-S752del, P753S)	EGFR	46
EGFR(L747-T751del,Sins)	EGFR	57
EGFR(L858R)	EGFR	62
EGFR(L858R,T790M)	EGFR	100
EGFR(L861Q)	EGFR	84
EGFR(S752-I759del)	EGFR	100
EGFR(T790M)	EGFR	100
EIF2AK1	EIF2AK1	100
EPHA1	EPHA1	100
EPHA2	EPHA2	78
EPHA3	EPHA3	100
EPHA4	EPHA4	100
EPHA5	EPHA5	100
EPHA6	EPHA6	100
EPHA7	EPHA7	93
EPHA8	EPHA8	93
EPHB1	EPHB1	100
EPHB2	EPHB2	100
EPHB3	EPHB3	100
EPHB4	EPHB4	100
EPHB6	EPHB6	100

## Anhang

ERBB2	ERBB2	82
ERBB3	ERBB3	80
ERBB4	ERBB4	87
ERK1	MAPK3	100
ERK2	MAPK1	100
ERK3	MAPK6	100
ERK4	MAPK4	96
ERK5	MAPK7	100
ERK8	MAPK15	100
ERN1	ERN1	100
FAK	PTK2	91
FER	FER	76
FES	FES	100
FGFR1	FGFR1	89
FGFR2	FGFR2	100
FGFR3	FGFR3	92
FGFR3(G697C)	FGFR3	53
FGFR4	FGFR4	100
FGR	FGR	100
FLT1	FLT1	100
FLT3	FLT3	100
FLT3(D835H)	FLT3	86
FLT3(D835Y)	FLT3	92
FLT3(ITD)	FLT3	78
FLT3(K663Q)	FLT3	100
FLT3(N841I)	FLT3	89
FLT3(R834Q)	FLT3	99
FLT3-autoinhibited	FLT3	100
FLT4	FLT4	100
FRK	FRK	100
FYN	FYN	96
GAK	GAK	100
GCN2(Kin.Dom.2,S808G)	EIF2AK4	100
GRK1	GRK1	100
GRK4	GRK4	46
GRK7	GRK7	100
GSK3A	GSK3A	100
GSK3B	GSK3B	78
HASPIN	GSG2	100
HCK	HCK	100
HIPK1	HIPK1	100
HIPK2	HIPK2	100
HIPK3	HIPK3	100
HIPK4	HIPK4	84

## Anhang

HPK1	MAP4K1	82
HUNK	HUNK	100
ICK	ICK	72
IGF1R	IGF1R	100
IKK-alpha	CHUK	100
IKK-beta	IKBKB	100
IKK-epsilon	IKBKE	100
INSR	INSR	100
INSRR	INSRR	100
IRAK1	IRAK1	100
IRAK3	IRAK3	85
IRAK4	IRAK4	100
ITK	ITK	100
JAK1(JH1domain-catalytic)	JAK1	100
JAK1(JH2domain-pseudokinase)	JAK1	60
JAK2(JH1domain-catalytic)	JAK2	100
JAK3(JH1domain-catalytic)	JAK3	80
JNK1	MAPK8	94
JNK2	MAPK9	100
JNK3	MAPK10	100
KIT	KIT	100
KIT(A829P)	KIT	86
KIT(D816H)	KIT	100
KIT(D816V)	KIT	78
KIT(L576P)	KIT	100
KIT(V559D)	KIT	100
KIT(V559D,T670I)	KIT	97
KIT(V559D,V654A)	KIT	100
KIT-autoinhibited	KIT	100
LATS1	LATS1	79
LATS2	LATS2	100
LCK	LCK	100
LIMK1	LIMK1	100
LIMK2	LIMK2	86
LKB1	STK11	100
LOK	STK10	100
LRRK2	LRRK2	44
LRRK2(G2019S)	LRRK2	100
LTK	LTK	100
LYN	LYN	99
LZK	MAP3K13	100
MAK	MAK	85
MAP3K1	MAP3K1	100
MAP3K15	MAP3K15	100

## Anhang

MAP3K2	MAP3K2	100
MAP3K3	MAP3K3	100
MAP3K4	MAP3K4	100
MAP4K2	MAP4K2	100
MAP4K3	MAP4K3	100
MAP4K4	MAP4K4	97
MAP4K5	MAP4K5	100
MAPKAPK2	MAPKAPK2	100
MAPKAPK5	MAPKAPK5	95
MARK1	MARK1	78
MARK2	MARK2	100
MARK3	MARK3	93
MARK4	MARK4	88
MAST1	MAST1	100
MEK1	MAP2K1	100
MEK2	MAP2K2	80
MEK3	MAP2K3	100
MEK4	MAP2K4	100
MEK5	MAP2K5	90
MEK6	MAP2K6	100
MELK	MELK	100
MERTK	MERTK	100
MET	MET	89
MET(M1250T)	MET	100
MET(Y1235D)	MET	100
MINK	MINK1	100
MKK7	MAP2K7	100
MKNK1	MKNK1	100
MKNK2	MKNK2	91
MLCK	MYLK3	100
MLK1	MAP3K9	100
MLK2	MAP3K10	100
MLK3	MAP3K11	100
MRCKA	CDC42BPA	100
MRCKB	CDC42BPB	100
MST1	STK4	100
MST1R	MST1R	100
MST2	STK3	67
MST3	STK24	100
MST4	MST4	60
MTOR	MTOR	84
MUSK	MUSK	100
MYLK	MYLK	100
MYLK2	MYLK2	100

## Anhang

MYLK4	MYLK4	100
MYO3A	MYO3A	100
MYO3B	MYO3B	100
NDR1	STK38	81
NDR2	STK38L	100
NEK1	NEK1	100
NEK10	NEK10	100
NEK11	NEK11	99
NEK2	NEK2	100
NEK3	NEK3	63
NEK4	NEK4	100
NEK5	NEK5	91
NEK6	NEK6	100
NEK7	NEK7	100
NEK9	NEK9	94
NIK	MAP3K14	100
NIM1	MGC42105	100
NLK	NLK	100
OSR1	OXS1	100
p38-alpha	MAPK14	100
p38-beta	MAPK11	100
p38-delta	MAPK13	100
p38-gamma	MAPK12	100
PAK1	PAK1	92
PAK2	PAK2	100
PAK3	PAK3	80
PAK4	PAK4	100
PAK6	PAK6	100
PAK7	PAK7	90
PCTK1	CDK16	100
PCTK2	CDK17	100
PCTK3	CDK18	100
PDGFRA	PDGFRA	100
PDGFRB	PDGFRB	100
PDPK1	PDPK1	100
PFCDPK1(P.falciparum)	CDPK1	100
PFPK5(P.falciparum)	MAL13P1.279	100
PFTAIRE2	CDK15	95
PFTK1	CDK14	92
PHKG1	PHKG1	83
PHKG2	PHKG2	100
PIK3C2B	PIK3C2B	100
PIK3C2G	PIK3C2G	100
PIK3CA	PIK3CA	100

## Anhang

PIK3CA(C420R)	PIK3CA	100
PIK3CA(E542K)	PIK3CA	87
PIK3CA(E545A)	PIK3CA	45
PIK3CA(E545K)	PIK3CA	66
PIK3CA(H1047L)	PIK3CA	100
PIK3CA(H1047Y)	PIK3CA	66
PIK3CA(I800L)	PIK3CA	64
PIK3CA(M1043I)	PIK3CA	100
PIK3CA(Q546K)	PIK3CA	100
PIK3CB	PIK3CB	100
PIK3CD	PIK3CD	100
PIK3CG	PIK3CG	100
PIK4CB	PI4KB	100
PIM1	PIM1	100
<b>PIM2</b>	<b>PIM2</b>	<b>8,7</b>
PIM3	PIM3	61
PIP5K1A	PIP5K1A	49
PIP5K1C	PIP5K1C	89
PIP5K2B	PIP4K2B	100
PIP5K2C	PIP4K2C	100
PKAC-alpha	PRKACA	100
PKAC-beta	PRKACB	78
PKMYT1	PKMYT1	100
PKN1	PKN1	75
PKN2	PKN2	100
PKNB(M.tuberculosis)	pknB	100
PLK1	PLK1	100
PLK2	PLK2	100
PLK3	PLK3	100
PLK4	PLK4	68
PRKCD	PRKCD	100
PRKCE	PRKCE	85
PRKCH	PRKCH	88
PRKCI	PRKCI	72
PRKCQ	PRKCQ	100
PRKD1	PRKD1	100
PRKD2	PRKD2	100
PRKD3	PRKD3	100
PRKG1	PRKG1	86
PRKG2	PRKG2	100
PRKR	EIF2AK2	100
PRKX	PRKX	80
PRP4	PRPF4B	36
PYK2	PTK2B	100

## Anhang

QSK	KIAA0999	100
RAF1	RAF1	100
RET	RET	100
RET(M918T)	RET	74
RET(V804L)	RET	86
RET(V804M)	RET	100
RIOK1	RIOK1	100
RIOK2	RIOK2	86
RIOK3	RIOK3	100
RIPK1	RIPK1	84
RIPK2	RIPK2	84
RIPK4	RIPK4	100
RIPK5	DSTYK	100
ROCK1	ROCK1	100
ROCK2	ROCK2	97
ROS1	ROS1	100
RPS6KA4(Kin.Dom.1-N-terminal)	RPS6KA4	94
RPS6KA4(Kin.Dom.2-C-terminal)	RPS6KA4	94
RPS6KA5(Kin.Dom.1-N-terminal)	RPS6KA5	100
RPS6KA5(Kin.Dom.2-C-terminal)	RPS6KA5	100
RSK1(Kin.Dom.1-N-terminal)	RPS6KA1	100
RSK1(Kin.Dom.2-C-terminal)	RPS6KA1	100
RSK2(Kin.Dom.1-N-terminal)	RPS6KA3	100
RSK2(Kin.Dom.2-C-terminal)	RPS6KA3	84
RSK3(Kin.Dom.1-N-terminal)	RPS6KA2	100
RSK3(Kin.Dom.2-C-terminal)	RPS6KA2	100
RSK4(Kin.Dom.1-N-terminal)	RPS6KA6	80
RSK4(Kin.Dom.2-C-terminal)	RPS6KA6	100
S6K1	RPS6KB1	96
SBK1	SBK1	100
SGK	SGK1	100
SgK110	SgK110	91
SGK2	SGK2	90
SGK3	SGK3	100
SIK	SIK1	100
SIK2	SIK2	100
SLK	SLK	100
SNARK	NUAK2	100
SNRK	SNRK	100
SRC	SRC	44



## Anhang

SRMS	SRMS	100
SRPK1	SRPK1	100
SRPK2	SRPK2	97
SRPK3	SRPK3	99
STK16	STK16	100
STK33	STK33	93
STK35	STK35	100
STK36	STK36	98
STK39	STK39	100
SYK	SYK	100
TAK1	MAP3K7	100
TAOK1	TAOK1	100
TAOK2	TAOK2	85
TAOK3	TAOK3	100
TBK1	TBK1	100
TEC	TEC	95
TESK1	TESK1	71
TGFBR1	TGFBR1	100
TGFBR2	TGFBR2	100
TIE1	TIE1	100
TIE2	TEK	96
TLK1	TLK1	100
TLK2	TLK2	99
TNIK	TNIK	99
TNK1	TNK1	100
TNK2	TNK2	97
TNNI3K	TNNI3K	100
TRKA	NTRK1	90
TRKB	NTRK2	91
TRKC	NTRK3	85
TRPM6	TRPM6	60
TSSK1B	TSSK1B	71
TTK	TTK	100
TXK	TXK	100
TYK2(JH1domain-catalytic)	TYK2	100
TYK2(JH2domain-pseudokinase)	TYK2	100
TYRO3	TYRO3	100
ULK1	ULK1	100
ULK2	ULK2	100
ULK3	ULK3	87
VEGFR2	KDR	100
VRK2	VRK2	100
WEE1	WEE1	100

## Anhang

WEE2	WEE2	100
WNK1	WNK1	100
WNK3	WNK3	100
YANK1	STK32A	100
YANK2	STK32B	100
YANK3	STK32C	100
YES	YES1	100
YSK1	STK25	100
YSK4	YSK4	100
ZAK	ZAK	83
ZAP70	ZAP70	100

**Tabelle 15.** ATPase-Screening (ACTIVX BIOSCIENCES, INC.) von **103** bei einer Screeningkonzentration von 10 µM.

Gen	Peptidsequenz	Inhibition / %
ABCB10	NVHFAYPARPEVPIFQDFSLSPSGSVTALVGPSGSGKS TVLSLLLR	-12,3
ABCB7	VAIVGGSGSGKSTIVR	12,0
ABCC1 (ATP2)	TGAGKSSLTGLFR	0,4
ABCC4 (ATP1)	ASETPTLQGLSFTVRPGELLAVVGPVGAGKSSLSAVL GELAPSHGLVSVHGR	-34,8
ABCC4 (ATP2)	TGAGKSSLSALFR	9,7
ABCD1	VEEGMHLLITGPNGCGKSSLFR	-31,0
ABCD3	SGANVLICGPNGCGKSSLFR	-13,3
ABCE1 (ATP1)	LPIPRPGEVLGLVGTNGIGKSTALK	-2,7
ABCF1 (ATP2)	ICIVGPNGVGKSTLLLLLTGK	-13,1
ABCF2 (ATP1)	YGLIGLNGIGKSMLLSAIGK	-8,7
ABCF2 (ATP2)	VALVGPNAGKSTLLK	19,2
ABCF3 (ATP2)	ICVVGENGAGKSTMLK	-29,5
ACACA	DVDDGLQAAEEVGYPVMIKASEGGGGK	-58,8
ACACA	KVNNADDFPNLFR	-9,6
ACLY	GKLGLVGVNLTLDGVK	2,2
ACLY	LLQDHPWLLSQNLVVKPDQLIKR	-32,5
ACTA2,ACTC1,ACTB,ACTG1,ACT G2,ACTBL2	KYSVWIGGSILASLSTFQQMWISK	-140,0
ACTB,ACTG (POTEE,POTEF)	DNGSGMCKAGFAGDDAPR	-31,8
ACTB,ACTG1	KYSVWIGGSILASLSTFQQMWISKQEYDESGPSIVHR	-52,7
ACTR2	KHMFVFLGGAVLADIMK	-74,1
ACTR2	VVVCDNGTGFKVCGYAGSNFPEHIFPALVGRPIIR	4,5
ACTR3	DREVGIPPEQSLETAKAVK	-7,5
ACTR3	LPACVDCGTGYTKLGAGNTEPQFIIPSCIAIK	-9,5
AFG3L2	GAILTGPPGTGKTLLAK	-8,8
AHCY	SKFDNLYGCR	-10,2
AK1	IIFVVGPGSGKGQTQCEK	-2,8

# Anhang

AK1	TKIIFVVGPGSGKGTQCEK	6,3
AK2	AVLLGPPGAGKGTQAPR	4,1
AK3L1	AVILGPPGSGKGTVCQR	-20,6
AK7	ICILGPPAVGKSSIAK	-14,0
ALDH16A1	DSSGNLHGYVAEGGAKDIR	11,4
ALDH18A1	IVVKLGSAVVTR	-2,5
ALDH18A1	LIDIFYPGDQQSVTFGTSR	-0,6
APRT	GKLPGPTLWASYSLEYGK	-46,7
ASNA1	HKIQAKYLDQMEDLYEDFHIVK	-71,3
ASNA1	WIFVGGKGGVGK	-11,0
ASS1	QHGIPIPVTPKNPWSMDENLMHISYEAGILENPK	-6,6
ATAD2,ATAD2B	GCLFYGPPGTGKTLVAR	-11,6
ATG7	FLLLTADLKK	6,7
ATG7	QPLYEFEDCLGGGKPKALAAADR	-23,0
ATIC	KKNGNYCVLQMDQSYKPDENEVR	-35,2
ATP13A1	VEVCCFDKTGTLTSDSLVVR	-18,3
ATP2B1	YGDLLPADGILIQGNLDKIDESSLTGESDHVKK	-60,3
ATP5B	IGLFGGAGVGKTVLIMELINNVAK	-92,0
BAT1	SGMGKTAVFVLATLQQLEPVTGQVSVLVMCHTR	-45,5
CAD	WDLKFLR	-21,8
CCT2	GMDKILLSSGR	-35,9
CCT3	ISIPVDISDSMMLNIIINSSITTKAISR	-36,2
CCT4	DALSDLALHFLNKMK	-52,0
CCT4	GIHPTIISESFQKALEK	1,9
CCT5	ISDSVLVDIKDTEPLIQTAKTTLGSK	5,4
CCT6A	TKVHAELADVLTEAVVDSILAIAK	3,1
CCT6A	TKVHAELADVLTEAVVDSILAIAKK	-6,2
CCT7	GKATISNDGATILK	-20,7
CLPB	RKENGWYDEEHLVFLFLGSSGIGKTELAK	-13,4
CLPX	SNILLGPTGSGKTLAQTLAK	1,7
CMPK1	MKPLVVFVLGGPGAGKGTQCAR	-56,0
COASY	SKLLPELLQPYTER	-5,3
CPS1	IGSSMKSVGEVMAIGR	12,7
CTPS	YILVTGGVISGIGKGIIASSVGITLK	-5,9
<b>DCK</b>	<b>ISIEGNIAAGKSTFVNILK</b>	<b>82,8</b>
DCTPP1	KYTELPHGAISEDQAVGPADIPCDSTGQTST	-17,2
DDX1	APDGYIVKSQHSNGAQTQTK	41,2
DDX17	STCIYGGAPKGPQIR	9,1
DDX18	TGSGKTLAFLIPAVELIVK	-3,4
DDX21	TGTGKTFSFAIPLIEK	3,5
DDX39	FGTKGLAITFVSDENDAK	9,2
DDX39	YQQFKDFQR	15,9
DERA	TVKKEWQAAWLLK	-38,1
DHX15	HQSFVLVGETGSGKTTQIPQWCVEYMR	-67,2

# Anhang

DHX36	ELVNLIDNHQVTVISGETGCGKTTQVTQFILDNYIER	6,2
DUS1L	TKEQKGPLSGAASWEHIK	0,1
DUT	SGLAAKHFDVGVAGVIDEDYRGNVGVVLFNFGK	10,9
DYNC1H1 (ATP1)	LGGSPFGPAGTGKTESVK	-7,8
DYNC1H1 (ATP4)	QPQGHLLLIGVSGAGKTTLSR	0,2
EPRS	WEFKHPQPFLR	-17,0
FDPS	IGTDIQDNKCSWLVVQCLQR	-20,4
G3BP1	INSGGKLPNFGFVVFDSEPVQK	-2,6
GARS	TSGHVDKFADFMVK	-60,7
GART (GARS)	ASGLAAGKGVIVAK	5,0
GART (GARS)	SAGVQCFGPTAEAAQLESSKR	-14,9
GATB (PET112L)	IKQIQLEQDSGK	-2,9
GATB (PET112L)	KHYFYADLPAGYQITQQR	-3,4
GMPS	AELIKTHHNDTELIR	-2,1
GSS	CPDIATQLAGTKK	7,7
GSS	TKAIEHADGGVAAGVAVLDNPYPV	-6,1
HARS	TICSSVDKLDKVSWEVKEMVGEK	6,0
HDDC3	LVEEVTDDKTLPKLER	-6,0
HDDC3	RKDPEGTPYINHPIGVAR	9,7
HNRNPU	KDCEVMMIGLPGAGKTTWVTK	-57,8
HPRT1	LKSYCNDQSTGDIK	24,0
HSP60 (GroEL)	DGVTVAKSIDLK	-13,4
HSP60 (GroEL)	TVIIEQSWGSPKVTK	-19,2
HSP90AA,HSP90AB	ADLINNLGTIAKSGTK	7,0
HSP90AA,HSP90AB	TLTIVDTGIGMTKADLINNLGTIAKSGTK	-30,9
HSP90AB	APFDLFENKK	-8,7
HSP90AB	RAPFDLFENKKK	-11,8
HSPA14	SNILVFKLGGTSLSVMEVNSGIYR	-46,1
HSPA1A,HSPA1B	LIGDAAKNQVALNPQNTVFDAK	-1,0
HSPA1A,HSPA1B	LIGDAAKNQVALNPQNTVFDAKR	-0,7
HSPA2	LIGDAAKNQVAMNPTNTIFDAK	8,4
HSPA5 (GRP78)	LIGDAAKNQLTSNPENTVFDAK	-8,3
HSPA5 (GRP78)	LIGDAAKNQLTSNPENTVFDAKR	5,6
HSPA8	LIGDAAKNQVAMNPTNTVFDAK	-24,1
IDI1, IDI2	QQVQLLAEMCILIDENDNKIGAETKK	-46,4
IMPDH2	GMGSLDAMDKHLSSQNR	-48,8
ITPA	KLEEVVQILGDKFPCTLVAQK	-4,5
KARS	KEICNAYTELNDPMR	-43,8
KATNA1	TLLAKAVATECK	16,1
KIAA0564	LGHILVVDEADKAPTNVTCILKTLVENGEMILADGRR	-38,0
LIG1	VREDKQPEQATTSQVACLVR	-12,3
LONP2	GPILCFVGPPGVGKTSVGR	7,6
MCCC1	HQKIIIEAPAPGIK	12,7
MCCC1	IGYPVMIKAVR	-35,1

# Anhang

MCM2	SQFLKYIEK	2,4
MCM3	GDINILLIGDPSVAKSQLLR	-1,1
MCM4	SLFSDKQMIK	-42,0
MCM6	GDINVCIVGDPSTAKSQFLK	-18,0
MCM6	SQFLKHVEEFSPR	-12,1
MDN1 (ATP3)	VVSAGTYPVLIQGETSVGKTSLIQWLAAATGNHCVR	15,6
ME2	AKIDSYQEPFTHSAPESIPDTFEDAVNILKPSTIIGVAGAGR	-9,7
ME2	SIVDNWPENHVKAVVVTDGER	-18,1
MMAB	IYTKTGDKGFSSTFTGER	-98,9
MMAB	RPKDDQVFEAVGTTDELSSAIGFALELVTEK	12,4
MTHFD1	YVVVTGITPTPLGEGKSTTTIGLVQALGAHLYQNVFACVR	-32,9
MTHFD1L	YVLVAGITPTPLGEGKSTVTIGLVQALTAHLNVNSFACLR	1,6
MVK	GLHSKLTGAGGGGCGITLLKPGLEQPEVEATK	-23,6
MYH10	FSKVEDMAELTCLNEASVLHNLK	-15,7
MYH10,MYH9,MYH11,MYH14	EDQSILCTGESGAGKTENTK	-0,5
MYH9	SMMQDREDQSILCTGESGAGKTENTKK	-38,1
MYO1F	NMLIDCENQCVIISGESGAGKTVAAK	-11,3
NADSYN1	YDCSSADINPIGGISKTDLR	-8,8
NAGK	KIAEGAQQGDPLSR	31,6
NAMPT	TPAGNFVTLEEGKGDLEEYGGDLLHTVFKNGK	-24,5
NDUFA10	VITVDGNICTGKGK	14,1
NME1,NME2	TFIAIKPDGVQR	-6,8
NME3	GDFCIEVGKNIHGSDSVESAR	1,9
NMNAT3	DHLHQTGMYQVIQGIISPVDNTYGKK	-78,8
NOP2	VLLDAPCSGTGVISKDPAVK	-17,0
NRK1	TFIIGISGVTNSGKTTLAK	-0,5
NSF	VWIGIKK	-35,9
NSF (ATP1)	GILLYGPPGCGKTLLAR	-18,6
NT5C2	GKDILYIGDHIFGDILK	4,1
NTPCR	HVFLTGPPGVGKTTLIHK	-6,7
<b>NUDT1</b>	<b>LYTLVLVLQPQRVLLGMKK</b>	<b>97,6</b>
<b>NUDT1</b>	<b>WNGFGGKVQEGETIEDGAR</b>	<b>98,1</b>
NUDT2	NKPKTVIYWLAEVKDYDVEIR	-6,5
NUDT2	VDNNAIEFLLLQASDGIHHWTPPKGHVEPGEDDLETLR	-31,0
NUDT3	VLQYHKPVQASYFETLR	1,1
NUDT7	APGEVCFPGGKRDPTDMDDAATALR	-47,3
NVL (ATP1)	GVLLHGPPGCGKTLLAHAIAAGELDLPIK	-27,4
OGDH	EVQKYPNAELAWCQEEHKNQGYDYVKPR	-33,7
OGDH	FGLEGCEVLIPALKTIIDK	-32,4
OLA1	IGIVGLPNVGKSTFFNVLTNSQASAENFPFCTIDPNESR	3,7

# Anhang

PAICS	TKEVYELLDSPGK	3,8
PAICS	VELFFKDDANNDPQWSEEQLIAAK	-25,1
PARP	LYEKTGNAWHSK	-5,0
PDE12	IKQHEGLATFYR	2,4
PFAS	HWFFKGQLHVDGQK	-22,7
PGK1	ALESPERPFLAILGGAKVADK	-14,3
PKM2	AEGSDVANAVLDGADCIMLSGETAKGDYPLEAVR	-23,4
PKM2	KGVNLPGAAVDLPVASEK	8,7
PMS2	HHTSKIQEFADLTQVETFGFRGEALSSLCALSDVTISTC HASAK	-6,4
PMVK	SGKDFVTEALQSR	1,2
PPAT	CGLPYVEVLCKNR	-10,0
PPAT	KFGVLSDNFK	-1,0
PPCS (COAB)	AFIISFKLETDPAlVINR	6,7
PPCS (COAB)	MVPKLLSPLVK	-75,2
PRKAG1	GRVVDIYSKFDVINLAAEK	9,1
PRKAG1	LPVIDPESGNTLYILTHKR	-3,7
PRKAG1, PRKAG2	VVDIYSKFDVINLAAEK	17,1
PRKAG2	LPVIDPISGNALYILTHKR	0,6
PRPS1	NCTIVSPDAGGAKR	19,3
PRPS2, PRPS1L1	NCIIVSPDAGGAKR	3,0
PSMC1	GVILYGPPGTGKTLLAK	-4,8
PSMC2	GVLLFGPPGTGKTLCAR	-20,1
PSMC3	GVLMYGPPGTGKTLLAR	-55,7
PSMC4	GVLMYGPPGCGKTMLAK	-49,5
PSMC5	GVLLYGPPGTGKTLLAR	-4,5
PSMC6	GCLLYGPPGTGKTLLAR	-18,1
PSMD9	HNIICLQNDHKAVMK	-60,7
PSME4	FCLFKGIFR	-10,9
QARS	TGDKWCIPTYDYTHCLCDSIEHITHSLCTKEFQAR	1,7
RARS	VIVDFSSPNIKEMHVGHLR	-45,2
RBKS	FFIGFGGKGANQCVQAAR	-6,6
RFC2	EGNVPNIIIAGPPGTGKTTSILCLAR	-10,2
RFC4	SLEGADLPNLLFYGPPGTGKTSTILAAAR	9,6
RFC5	FINEDRLPHLLYGPPGTGKTSTILACAK	-16,3
RRM1	VMFDKITSR	7,7
RUVBL1	AVLLAGPPGTGKTALALAIAQELGSK	-6,2
RUVBL2	AVLIAGQPGTGKTAIAMGMAQALGPDTPFTAIAGSEI FSLEMSK	-22,4
SARS	KLDLEAWFPGSGAFR	-14,1
SMC1A	FTAIIGPNGSGKSNLMDAISFVLGEK	-34,1
SMC3	NGSGKSNFFYAIQFVLSDEFSHLRPEQR	-25,7
SMC4	LMITHIVNQNFKSYAGEK	-31,9
SNRNP200	AKYAQDEHLITFFVPVFEPLPPQYFIR	-29,9

# Anhang

SNRNP200	LATYGITVAELTGDHQLCKEEISATQIIVCTPEKWDIITR	-18,5
SUCLA2	DVVIKAQVLAGGR	-1,7
SUCLA2	GKGTFFESGLK	6,2
TARS	ILNEKVNTPTTTVYR	-16,7
TCP1 (CCT1)	VLCELADLQDKEVGDTTSSVVIIEAELLK	2,5
TK1	ASGQPAGPDNKENCPVPGKPGEAAR	20,2
TK2	TTCLEFFSNATDVEVLTEPVSKWR	1,8
TOP2B	VYVPALIFGQLTSSNYDDDEKKVTGGR	-17,2
TOR1A	KPLTSLHGWGTGKGFVSK	-16,7
TOR1B	KPLTSLHGWAGTGKGFVSQIVAENLHPK	-17,0
TOR2A,TOR2X	AFVRDPAPTKPLVLSLHGWGTGKSYVSSLLAHYLFQGG GLR	-35,8
TRA1 (GRP94)	GLFDEYGSKK	2,0
TRA1 (GRP94)	NLGTIAKSGTSEFLNK	-12,3
TRAP1 (HSP75)	VLIQTKATDILPK	7,0
TRMU	LLQAADSFQDQTFFLSQVSQDALRR	-14,0
TRMU	TPNPDIVCNKHIK	12,4
TTL	KKEDGEGNVWIAKSSAGAK	1,2
TTL	SSAGAKGEGILISSEASELLDFIDNQGVHVIQK	3,2
TTLL12	LSQERPGVLLNQPCENLLTVKDCLASIAR	-17,4
TTLL12	WGEDNHWICKPWNLAR	-33,2
UBA1	GNVQVVIPFLTESYSSSQDPPEKSIPICTLK	-3,8
UBA2	GDGAELIWDKDDPSAMDFVTSANLR	-47,0
UBA2	VHLAEKGDGAELIWDKDDPSAMDFVTSANLR	-47,5
UBA3	DIGRPKAEVAAEFLNDRVPNCNVVPHFNK	-2,3
UBA5	LFFQPHQAGLSKVQAAEHTLR	9,9
UBA6	GMITVTDPDLIEKSNLNR	-35,2
UBA7	SQDVGRPKAEVAAAAAR	10,5
UPF1	QGNPVLVCAPSNIADVQLTEKIHQTGLK	-17,3
UPF1	TVLQRPLSLIQGPPGTGKTVTSATIVYHLAR	-8,1
VCP	IVSLLTLMDDLKQQR	-42,2
VCP (ATP1)	GILLYGPPGTGKTLIAR	3,5
VCP (ATP2)	GVLFGPPGCGKTLAK	-8,5
VCP (ATP2)	TLLAKAIANECQANFISIK	-24,8
VPS4A, VPS4B	GILLFGPPGTGKSYLAK	-0,5
VPS4B	SYLAKAVATEANNSTFFSISDDLVS	8,2
WARS	MSASDPNSSIFLTDTAKQIK	-70,9
WARS2	MSKSDPDKLATVR	-37,7
XRCC3	SSAGKTQLALQLCLAVQFPR	-5,9
XRCC5	FFMGNQVLKVFAAR	-51,0
XRCC5	TDLTLEDLFTTKIPNPR	0,3
XRCC6	FDDPGLMLMGFKPLVLLKK	-43,8
XRCC6	IQVTPPGFQLVFLPFADDKR	8,2
YME1L1	GILLVGPPGTGKTLAR	-6,7





# Wissenschaftlicher Werdegang

## Persönliche Daten

Name: Manuel Carl Streib

Geburtsdatum: 07.09.1983

Geburtsort: Mosbach

Staatsangehörigkeit: Deutsch

## Ausbildung

05/10 – 07/13 Doktorarbeit, Philipps-Universität Marburg

ENTWICKLUNG METALLORGANISCHER INHIBITOREN FÜR NUKLEOTID-BINDENDE ENZYME

Betreuer: Prof. Dr. Eric Meggers

07/09 – 03/10 Diplomarbeit, Philipps-Universität Marburg

ENTWICKLUNG METALLORGANISCHER VERBINDUNGEN ALS INHIBITOREN FÜR DAS 70 kDA HITZESCHOCKPROTEIN (1.0)

Betreuer: Prof. Dr. Eric Meggers

10/04 – 03/10 Grund- und Hauptstudium Chemie (Diplom: 1.2), Philipps-Universität Marburg

08/94 – 06/03 Schulische Ausbildung (Allgemeine Hochschulreife: 1.2), Auguste-Pattberg-Gymnasium Mosbach-Neckarelz

## Auslandserfahrung

09/07 – 03/08 Forschungspraktikum im Rahmen eines ERASMUS-Austauschprogramms, University of Cambridge, UK

METAL AND LIGAND SUBSTITUTION OF THE ALUMINIUM *TRIS*-PYRIDYL LIGANDS  $[\text{Al}(\text{2-PY}')_3]^-$  (R = Et, <sup>n</sup>Bu, <sup>s</sup>Bu, <sup>t</sup>Bu; 2-PY' = 2-PYRIDYL, 3-METHYL-2-PYRIDYL, 5-METHYL-2-PYRIDYL, 6-METHYL-2-PYRIDYL)

Betreuer: Dr. Dominic S. Wright

#### Publikationen und Posterpräsentationen

- M. Streib, K. Kräling, K. Richter, X. Xie, H. Steuber, E. Meggers, *Angew. Chem. Intern. Ed.* **2014**, 53, 305-309; *Angew. Chem.* **2014**, 116, 311-315.
- T. H. Bullock, W. T. Chan, D. J. Eisler, M. Streib, D. S. Wright, *Dalton Trans.* **2009**, 6, 1046-1054.
  
- M. Streib, K. Kraeling, H. Steuber, E. Meggers, *New Organometallic Inhibitors for MTH1*, *Frontiers in Medicinal Chemistry* **2013**, München.
- M. Streib, E. Meggers, *Organometallic Inhibitors for Nucleotide-Binding Proteins*, *European Symposium On Medicinal Chemistry* **2012**, Berlin.
- M. Streib, K. Harms, E. Meggers, *Organometallic Inhibitors for Nucleotide-Binding Proteins*, *GDCh-Wissenschaftsforum Chemie* **2011**, Bremen.



## Erklärung

gemäß § 10, Abs. 1 der Promotionsordnung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fachbereiche und des Medizinischen Fachbereichs der Philipps-Universität Marburg vom 15.07.2009.

Ich erkläre, dass eine Promotion noch an keiner anderen Hochschule als der Philipps-Universität Marburg, Fachbereich Chemie, versucht wurde.

Ich versichere, dass ich meine vorgelegte Dissertation

### **ENTWICKLUNG METALLORGANISCHER INHIBITOREN FÜR NUKLEOTID-BINDENDE ENZYME**

selbst und ohne fremde Hilfe verfasst, nicht andere als die in ihr angegebenen Quellen oder Hilfsmittel benutzt, alle vollständig oder sinngemäß übernommene Zitate als solche gekennzeichnet sowie die Dissertation in der vorliegenden oder ähnlichen Form noch bei keiner anderen in- oder ausländischen Hochschule anlässlich eines Promotionsgesuchs oder zu anderen Prüfungszwecken eingereicht habe.

Marburg, den 31.10.2013

Manuel Streib